

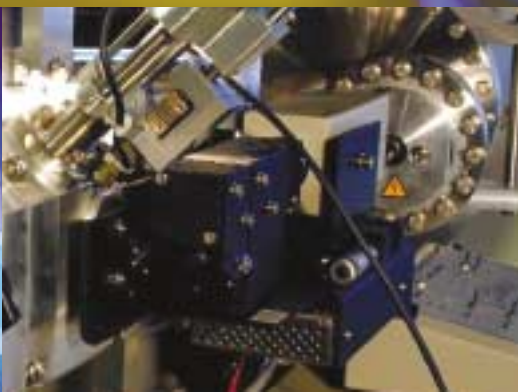
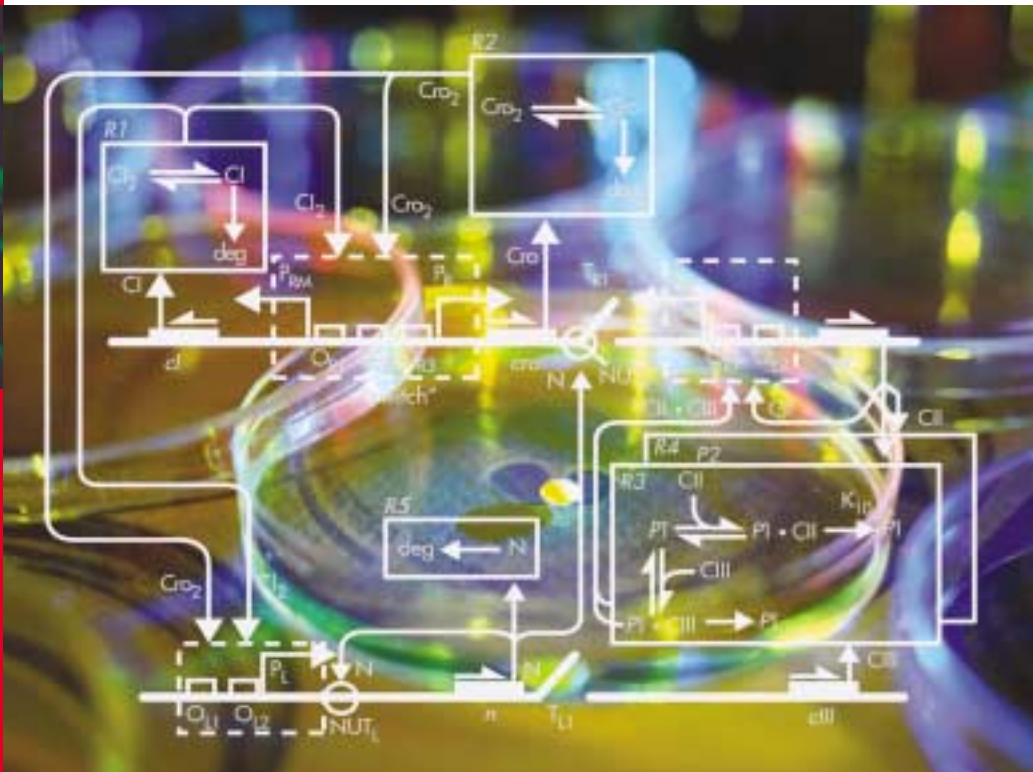


Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Systeme des Lebens

Systembiologie

BMBF PUBLIK



Impressum

Herausgeber

Bundesministerium
für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Öffentlichkeitsarbeit
53170 Bonn

Bestellungen

Schriftlich an den Herausgeber
Postfach 30 02 35
53182 Bonn

oder telefonisch unter der
Rufnummer 01805-BMBF02
bzw. 01805-262302
Fax: 01805-BMBF03
bzw. 01805-262303
0,12 Euro/Min.

E-Mail: books@bmbf.bund.de
Internet: <http://www.bmbf.de>

Redaktion

Dr. Karsten Schürle

Autor

Dr. Thomas Reiß
Fraunhofer-Institut für Systemtechnik
und Innovationsforschung

Gestaltung

Christian Beck

Druckerei

Druckerei Hörning, 69123 Heidelberg

Stand

September 2002

Gedruckt auf Recyclingpapier

Bildnachweis

Bayer	6
Birgit Schoeberl	15
BMBF	27, 29, 30
DECHEMA e.V.	30
Boeing	9
DECODON AG;	18
Dietrich Keppler, Anne Nies/DKFZ	26
Digital Stock	4, 18, 19
DOE	25
DOE/Adam Arkin	12
Eric Davidson	13
GEN	17
ISB Seattle	23
Karsten Schürle	5, 15, 16
Jörg Kopka	14
K. Maier, W. Tuszynski/ Universität Oldenburg	17
Monsanto	19
NASA	20
Nature	6
Novartis	8
Pat Browne	16
Rechenzentrum Garching	10
Roman Bezjak	24
Rosita Cottone	28
Sigma-Aldrich	7



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Systeme des Lebens

Systembiologie



Einführung	3
	
1. Ausgangssituation: Die Biowissenschaften am Ende des 20. Jahrhunderts	4
Hochdurchsatztechnologie in der Genomforschung	6
	
2. Systembiologie – die Komplexität des Lebens in den Griff bekommen	
Datengewinnung	11
Modellierung	12
Computermodelle	12
Der systembiologische Forschungsansatz	15
Voraussetzungen für die Systembiologie	16
Nutzen der Systembiologie	18
	
3. Internationale Aktivitäten in der Systembiologie	20
Systembiologie in anderen europäischen Ländern	21
Systembiologie in Japan	22
Systembiologie in Kanada und USA	22
	
4. Das Förderkonzept Systeme des Lebens – Systembiologie	26
Ein neuer Förderschwerpunkt entsteht	27
Systeme des Lebens – Systembiologie	28
Komplementarität zu weiteren BMBF-Forschungsaktivitäten	30
Weblinks zur Systembiologie	32
Glossar	33
Literatur	34

Elektronische Großgeräte, zum Beispiel Farbfernseher, setzten sich vor einigen Jahren noch aus Tausenden von separaten Bauteilen zusammen: Transformatoren, Transistoren, Kondensatoren, Widerstände, Spulen, Dioden, Schalter, Tasten, die Bildröhre und vieles andere mehr. Angenommen, ein Elektronikexperte wollte unter Vorlage der kompletten Inventarliste, die jedes einzelne Bauteil mit seinen genau spezifizierten Kenndaten auflistet, das Gerät rekonstruieren. Wäre er in der Lage, mit den vorliegenden Informationen alle Einzelteile zu einem funktionstüchtigen Gesamtsystem zusammenzufügen? Sicher nicht! Denn ohne Kenntnis des zugrunde liegenden Schaltplans, der zeigt, wie die Komponenten miteinander „verknüpft“ werden müssen, fehlen dem Fachmann entscheidende Daten, um erfolgreich zum Ziel zu gelangen.

Dieses einfache Bild versucht die gegenwärtige Situation in der molekularbiologischen Forschung zu veranschaulichen – wobei die Komplexität zellulärer Baupläne, die Zahl ihrer Komponenten unvergleichlich viel höher ist als in unserem skizzierten Gedankenexperiment. Eine weitere Schwäche des Beispiels liegt in der Tatsache begründet, dass die „Inventarlisten“ der meisten lebenden Systeme zur Zeit noch relativ unvollständig sind. Zwar liefern die Genomsequenzierungsprojekte immense Datenmengen, aber die Informationen über die „Einzelteile“ des Genoms, sprich Gene, sind immer noch lückenhaft. Weder ihre Zahl noch ihre Funktionen sind genau bekannt bzw. verstanden. Die aktiven Träger zellulärer Funktionen, die Hunderttausende von Proteinen, sind ebenfalls noch kaum erfasst. In Proteomik-Projekten werden sie gerade inventarisiert und langsam erhellt sich dabei auch ihr Zusammenspiel im Zellgeschehen – eine wesentliche Voraussetzung für die „Rekonstruktion“ biologischer Baupläne. Es besteht kein Zweifel, dass hochwertige biologische Daten dank moderner Hochdurchsatzverfahren in gewünschter Vollständigkeit zukünftig zur Verfügung stehen werden.

Doch wie im erwähnten Beispiel: Die Daten alleine – so unverzichtbar sie sind – führen nicht zwangsläufig zum Verständnis der Funktion biologischer Systeme, zum Beispiel einer Zelle. Zahlreiche Fragen sind noch weitgehend unbeantwortet: Wie interagieren verschiedene biologische Teilsysteme, beispielsweise Signalleitungsketten? Wie reagieren zelluläre Systeme auf äußere Störungen? Wie werden komplexe Signale erkannt und interpretiert?

Um sie anzugehen, muß das Know-how vieler unterschiedlicher Forschungsdisziplinen zusammengeführt, müssen Konzepte aus Biologie, Informatik und den Systemwissenschaften zur „Systembiologie“ kombiniert werden. Angesichts der sich verbessernden Datenlage und der gewaltigen Leistungssteigerungen in der Computerindustrie rückt auch eine Vision in greifbare Nähe, die vor wenigen Jahren noch als illusorisch abgetan worden wäre: Die Simulation ganzer lebender Systeme im Computer!

Solche Modelle könnten einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis lebender Systeme leisten. Auch unter wirtschaftlichen Aspekten ist die Modellierung und Simulation biologischer Prozesse von großem Interesse. Das *in silico* Design von Experimenten mit virtuellen Zellen verspricht unter anderem eine Zeit- und Kostenreduzierung bei der Medikamentenentwicklung und die Verringerung der Zahl der Tierversuche. Das offensichtliche Potenzial der Systembiologie hat bereits international zu einigen Forschungsinitiativen geführt, auch in Deutschland.

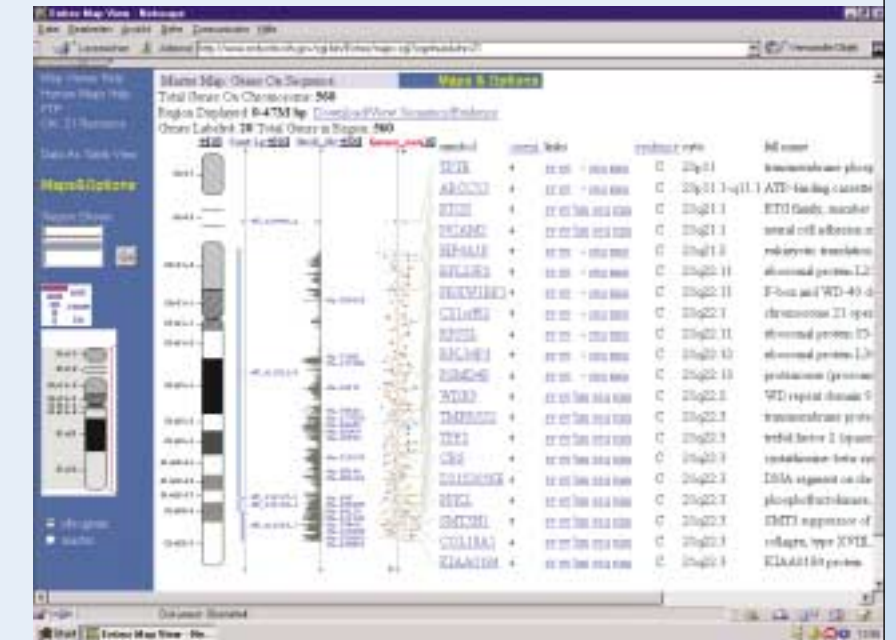
Der vorliegende Text möchte ein wenig mit den Vorstellungen, den fantastischen Perspektiven und den realistischen Chancen dieser Herausforderung vertraut machen.



1. Ausgangssituation: Die Biowissenschaften am Ende des 20. Jahrhunderts

Viele Genome sind bereits entziffert; auch das menschliche Genom. In Hochdurchsatz-Experimenten inventarisiert und analysiert man gegenwärtig die Proteine unterschiedlichster Zelltypen und erzeugt dabei riesige Datenmengen. Wie kann man daraus nutzbares Wissen gewinnen? Lässt sich damit sogar die Funktionsweise eines ganzen Organismus verstehen?

In den vergangenen drei Jahrzehnten haben die Biowissenschaften außerordentliche Erfolge bei der Identifizierung und Analyse der einzelnen Bestandteile biologischer Systeme erzielt. Über Organe, Gewebe, Zellen, Zellkompartimente bis zu Molekülen wurde so eine enorme Informationsfülle bereitgestellt, die ihren vorläufigen Höhepunkt in der Entschlüsselung des menschlichen Genoms und der Veröffentlichung dieser Ergebnisse am 15. Februar 2001 fand (Venter *et al.* 2001; International Human Genome Sequencing Consortium, 2001). Ein überraschendes Ergebnis der Humangenomsequenzierung stellte die geringe Anzahl an Genen dar, die insgesamt auf 30.000 bis 40.000 geschätzt wird. Nur ein sehr kleiner Anteil (1,1 % bis 1,4 %) der gesamten Genomsequenz codiert somit Proteine. Verglichen mit anderen Modellorganismen wie zum Beispiel: Hefe (6000 Gene), Fruchtfliege (13.000 Gene), Fadenwurm (18.000 Gene) und Acker-Schmalwand (26.000 Gene), erscheint die Anzahl menschlicher Gene besonders gering, insbesondere unter Berücksichtigung der hohen Komplexität des menschlichen Organismus. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms erfolgte im Rahmen zweier parallel laufender Großprojekte: Neben dem amerikanischen Unternehmen Celera gelang es einem öffentlichen internationalen Humangenomsequenzierungskonsortium, unter Beteiligung von 20 Zentren aus sechs Ländern, zeitgleich eine erste Version der Genomsequenz der Öffentlichkeit zu präsentieren. Auch Forschergruppen aus Deutschland haben entscheidend zum Erfolg dieses Mammutprojekts der



Genkarte des Chromosoms 21.

Biologie beigetragen. So konnten deutsche und japanische Forscher unter Beteiligung weiterer Gruppen aus Frankreich, der Schweiz und den USA die DNA-Sequenz des menschlichen Chromosoms 21 aufklären (Hattori *et al.* 2000).

Für die Analyse des gesamten Genoms eines Organismus hat sich international der Begriff „Genomics“ etabliert. Nach der Entschlüsselung der Sequenz der genetischen Information (DNA) schließt sich als nächster Schritt die Analyse der Genprodukte, der Ribonukleinsäuren (RNA) und der Proteine an. Entsprechend wird die Gesamtheit dieser Arbeiten als „Functional Genomics“ zusammengefasst. Hierbei können drei große Bereiche unterschieden werden: die Analyse der Gene, die in einem biologischen System aktiv sind (Transkriptomics), die Untersuchung der Proteine und ihrer Wechselwirkungen (Proteomics) sowie die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur der Proteine, die von einem Genom codiert werden (Structural Genomics).

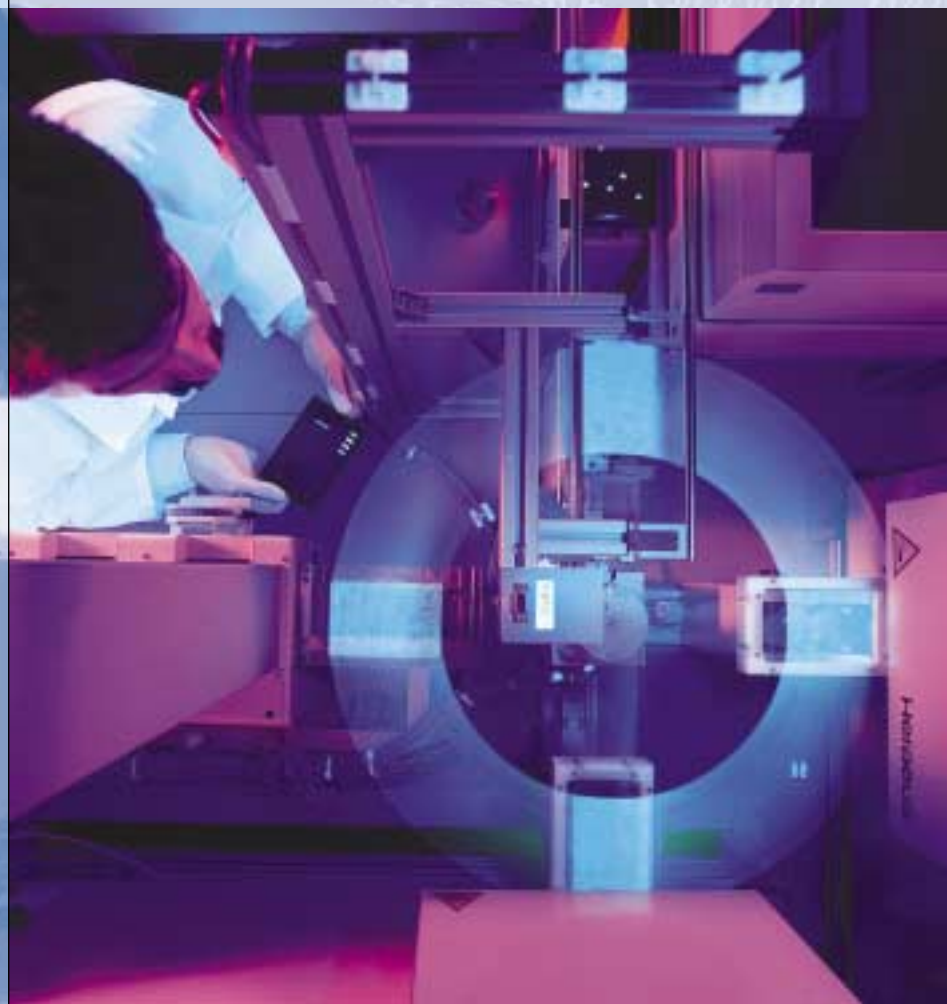
Angesichts der hohen Komplexität des menschlichen Organismus erscheint die Anzahl menschlicher Gene besonders gering.



HOCHDURCHSATZTECHNOLOGIE IN DER GENOMFORSCHUNG

Voraussetzung für alle „omics-Ansätze“ ist die Verfügbarkeit von quantitativen Hochdurchsatzmethoden und -geräten. Automatische DNA-Sequenziergeräte für diese Zwecke wurden zum ersten Mal vor rund 15 Jahren vorgestellt und konnten inzwischen zu Hochleistungsmaschinen mit einer Sequenzierleistung von rund 500.000 Basenpaaren pro Tag weiterentwickelt werden. Die mit diesen Sequenzierapparaturen ausgestatteten internationalen Genomforschungszentren des Genomsequenzierungskonsortiums erreichen so eine Sequenzierkapazität von 172 Millionen Basen pro Tag oder 2.000 Basen pro Sekunde. Eine Leistung, die vor wenigen Jahren noch völlig undenkbar war. Im Vergleich zur DNA-Sequenzierung sind Methoden für die funktionelle Genomanalyse noch nicht so weit entwickelt. Die DNA-Array-Technologie für die

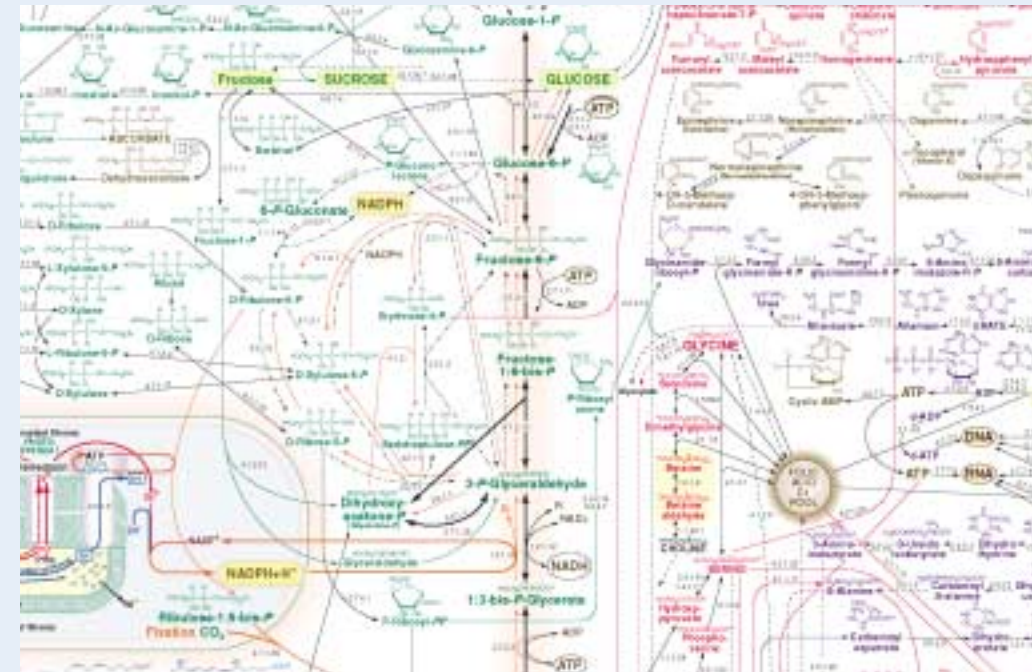
Transkriptom-Analyse nähert sich dem Produktionsstadium, während die Methodik für die Proteinanalyse noch erheblicher Weiterentwicklung bedarf. Mit den besten derzeit verfügbaren Geräten können die Expressionsniveaus von 1.000 Proteinen pro Tag bestimmt werden (Ideker et al. 2001a; Palsson 2000). Welche Fortschritte bei der Proteinanalyse zu erwarten sind, verdeutlichen die im Januar 2002 veröffentlichten Ergebnisse eines Forscherteams aus Heidelberg (Gavin et al. 2002), die über die Inventarisierung eines Proteinrepertoires weit hinausgehen. Den Forschern gelang (neben der Entdeckung von 231 neuen Proteinen) die Aufklärung der zahlreichen Wechselwirkungen der Protein-Komplexe in Hefezellen. Damit ist zum ersten Mal ein funktionales Netzwerk von zellulären „Werkzeugen“ erfasst worden.



Modernste Robotertechnik ist für Hochdurchsatz-Experimente unverzichtbar.



Eine Karte der Wechselwirkungen der Hefeproteine.



Stoffwechselnetzwerk (Ausschnitt)

Allen „omics“-Ansätzen ist eine reduktionistische Vorgehensweise gemeinsam. Das biologische Gesamtsystem wird in feinere Detailsysteme zerlegt, deren Einzelbestandteile dann jeweils möglichst genau beschrieben werden. Somit entsteht eine enorme Datenflut über einzelne Komponenten, beziehungsweise Funktionen einer Zelle oder eines ganzen Organismus: Informationen über alle Gene, Proteine und Stoffwechselprozesse. Riesige Genkarten, Proteindatenbanken und komplexe Stoffwechselnetzwerke fassen diese Informationen zusammen.

Die Handhabung dieser Datenfülle birgt ein großes Potenzial: Es stellt sich die Herausforderung, aus der Kenntnis aller molekularen Bestandteile eines biologischen Systems ein Verständnis des Ganzen, also der Funktionsweise eines kompletten Organismus oder einer einzelnen Zelle zu entwickeln. Wie kann die ungeheure Informationsfülle zugänglich gemacht und in nutzbares Wissen umgesetzt werden? Können wir künftig vorhersagen, wie sich eine Hefezelle verhalten wird, wenn eine bestimmte Substanz dem Kulturmedium zugesetzt wird? Wissen wir, wie sich das Ausschalten eines bestimmten Gens in einer Säugerzelle auswirken wird? Sind wir sicher,

dass ein neuer Wirkstoff tatsächlich über einen bestimmten Rezeptor seine medizinischen Effekte entfaltet? Bisher sind wir nicht in der Lage, diese und ähnliche Fragen überzeugend zu beantworten.

Vor allem zur Beschreibung und zum Verständnis komplexer Systemeigenschaften wie Regulation, Kontrolle, Steuerung, Adaptation, Robustheit, Redundanz oder Evolution reicht die genaue Kenntnis über die molekularen Charakteristika von Einzelkomponenten nicht aus. Vielmehr ist es erforderlich, Wechselwirkungen und ihre Dynamik zwischen einzelnen Komponenten des Systems sowie zwischen verschiedenen Komplexitätsebenen zu erfassen. Dies bedeutet, dass der bisher vorherrschende reduktionistische Ansatz durch eine ganzheitliche Sichtweise und eine integrative Vorgehensweise ergänzt werden muss. ■

Es stellt sich die Herausforderung, aus der Kenntnis aller molekularen Bestandteile eines biologischen Systems ein Verständnis des Ganzen zu entwickeln.



2. Systembiologie - die Komplexität des Lebens in den Griff bekommen

Komplexität ist ein Charakteristikum von Lebewesen. Durch Inventarisierung der Bestandteile allein ist sie nicht zu erfassen. Die reduktionistische Sichtweise muss um Systemansätze erweitert werden. Mit Hilfe realistischer *In silico*-Modelle könnten schon bald viele Lebensfunktionen, vielleicht sogar ganze Zellen simuliert werden.

Komplexe Systeme gibt es in allen Bereichen der Natur. Sie werden aber auch zunehmend vom Menschen im Verkehrswesen, in der Wirtschaft, sowie im Informations- und Kommunikationssektor geschaffen. Beispiele hierfür sind das Klima und seine Änderungen, Regelungs-, Steuer- und Kontrollsysteme bei komplexen Produktionsprozessen (beispielsweise in der Chemieindustrie) oder modernen Großraumflugzeugen.

Die große Komplexität biologischer Vorgänge zu hinterfragen, bleibt auch angesichts der bahnbrechenden Erfolge der Genomforschung eine langfristige Herausforderung. Alles Leben basiert auf Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten sowie auf der determinierenden und steuernden Erbsubstanz (DNA). Diese Makromoleküle wirken als Strukturelemente, Transportsysteme, Bio-Katalysatoren, Energiewandler, Regulatoren, Informationsträger und so weiter. Der ständige Fluss ihres Auf- und Abbaus – so produziert ein Mensch pro Tag etwa 60 Kilogramm des wichtigen Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) – sowie ihre dynamische Vernetzung zu unterschiedlichsten Funktionselementen sind Grundlage der „Systeme des Lebens“.

Die bisherige, auf das molekulare Detail konzentrierte Sichtweise der Biologie muss durch einen systemaren Ansatz abgelöst werden. Dabei wird es notwendig, Denkansätze aus den mathematischen und physikalischen Wissenschaften in die Biologie zu integrieren.

Was versteht man nun genau unter Systembiologie? Systembiologie untersucht das Verhalten und die Wechselwirkungen aller Elemente in einem bestimmten funktionierenden biologischen System (Ideker *et al.* 2001a; Palsson 2000). Systembiologie möchte somit zum Verständnis biologischer Vorgänge auf der Systemebene beitragen. Um dies zu erreichen ist es erforderlich, die folgenden vier Schlüsselcharakteristika biologischer Systeme näher zu betrachten (Kitano 2000):



Moderne Großraumflugzeuge sind komplexe technische Systeme mit Millionen von Komponenten

- (1) Systemstrukturen.** Hierzu zählen die einzelnen Bestandteile biologischer Systeme sowie ihre strukturellen Beziehungen.
- (2) Systemdynamik.** Im Mittelpunkt steht die Frage, wie sich ein System im Zeitverlauf unter verschiedenen externen und internen Bedingungen verhält.
- (3) Systemkontrolle.** Die im biologischen System genutzten Mechanismen zur Kontrolle des Systems müssen untersucht werden.
- (4) Die Konstruktionsprinzipien** biologischer Systeme müssen identifiziert und bei der Systemanalyse genutzt werden.

Wie sieht nun ein Systemansatz in der Biologie konkret aus? Was gehört zu Systembiologie? Aus Daten über biologische Systeme oder Subsysteme sowie aus dem Wissen über die Funktion und die Zusammenhänge im betrachteten biologischen System wird ein mathematisches Modell des Systems entwickelt. Aus diesem Modell können Hypothesen zu Systemeigenschaften und Systemverhalten abgeleitet werden. Diese Hypothesen lassen sich nun parallel *in silico* und *in vitro* überprüfen. *In silico* wird mit Hilfe des mathematischen Modells eine Simulation

„Systembiologie untersucht das Verhalten und die Wechselwirkungen aller Elemente in einem bestimmten funktionierendem biologischen System“



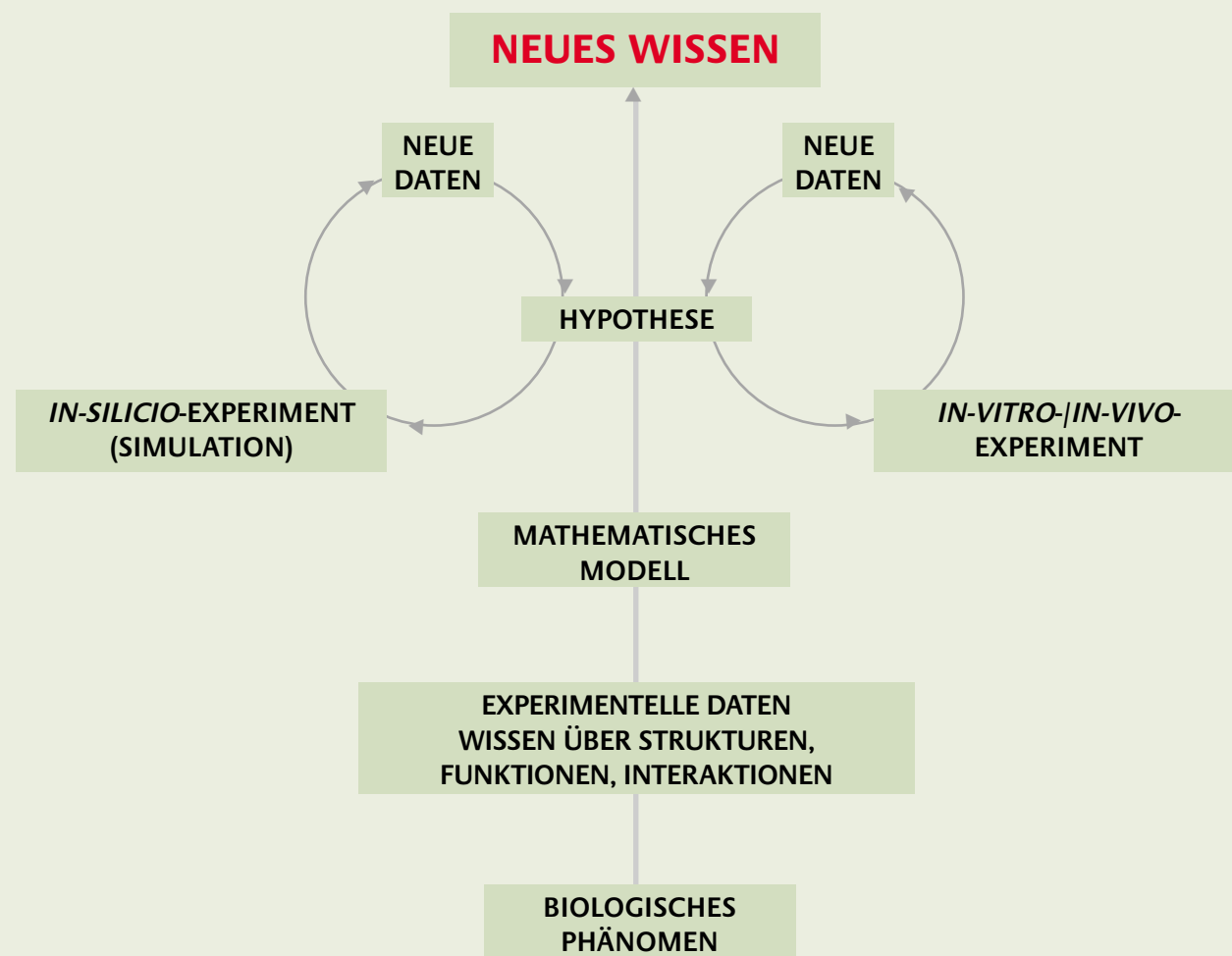
Ein Großteil des aktuellen Wissens über biologische Vorgänge ist qualitativ Natur.

durchgeführt, die neue Daten liefert, die eine Überprüfung der Hypothese erlauben. *In vitro* können entsprechende Experimente durchgeführt werden, die neue biologische Daten erzeugen, anhand derer wiederum die

Validität der entwickelten Hypothesen überprüft werden kann.

Durch diesen iterativen Prozess entsteht somit neues biologisches Wissen. Die skizzierten *In silico*- und *in vitro*-Kreisläufe können nicht nur parallel durchgeführt werden, sondern auch sequenziell. In diesem Falle würde zunächst auf Basis von *in silico*-Simulationen überprüft, welche experimentellen Strategien für die jeweilige Fragestellung am besten geeignet sind. So können das experimentelle Design optimiert und im nächsten Schritt dann nur noch die tatsächlich entscheidenden Experimente durchgeführt werden.

Der Prozess der Wissensgenerierung in der Systembiologie



Datengewinnung

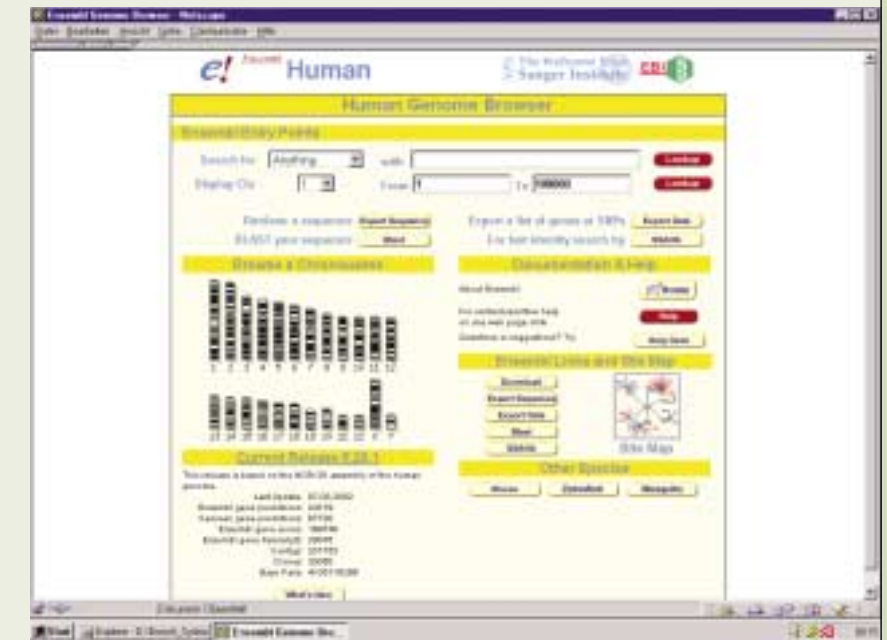
Systembiologische Forschung beginnt mit der **Datengewinnung**. Ein Großteil des aktuellen Wissens über biologische Vorgänge ist qualitativer Natur. Hierzu zählen beispielsweise die Beschreibung der Funktion biologischer Moleküle, die Darstellung interagierender Stoffwechselwege, die Ermittlung molekularer Wechselwirkungen, die Beschreibung der Individualentwicklung eines Organismus oder Erkenntnisse über die Evolution von Arten. Die für die Systembiologie zentrale Modellierung und Simulation biologischer Phänomene erfordert jedoch quantitative Daten auf allen Hierarchieebenen des betrachteten biologischen Systems. Dies bedeutet, dass quantitative Informationen über DNA, mRNA, Proteine, Proteinwechselwirkungen, andere biologische Moleküle, Informationswege, Informationsnetzwerke, Zellen und Gewebe, Organismen oder gar ganze Populationen benötigt werden. Hierzu zählen beispielsweise die Konzentration und Absolutzahlen von Molekülen in Zellkompartimenten, Zellen oder Geweben, Stoffflüsse, Geschwindigkeitskonstanten biologischer Reaktionen, Affinitätsbeziehungsweise Dissoziationskonstanten für Interaktionen. Diese Daten wiederum sollten nicht nur ein individuelles biologisches System in einem bestimmten Zustand erfassen, sondern Variationen zwischen Individuen gleicher genetischer Konstitution, Abhängigkeiten von unterschiedlichen physiologischen Zuständen sowie zeitliche Entwicklungen berücksichtigen.

Ein entscheidender Aspekt der Datengewinnung ist die **Datenqualität**. Experimentelle Daten müssen für die Modellentwicklung nutzbar sein. Daher ist es erforderlich, die Datengenerierung und die Modellbildung parallel und interaktiv anzulegen. Somit wird vermieden, dass eine Fülle von Daten erzeugt wird, die sich anschließend als ungeeignet für die mathematische Modellierung entpuppt. Weiterhin müssen die biologischen Daten, die auf verschiedenen Komplexitätsstufen für unterschiedliche Systemzustände von ver-

schiedenen Arbeitsgruppen erzeugt werden, vergleichbar sein. Daher sind **Standards** für die Datengewinnung erforderlich, die sich sowohl auf die eingesetzte Methodik als auch auf die gewünschte Qualität der Daten erstrecken.

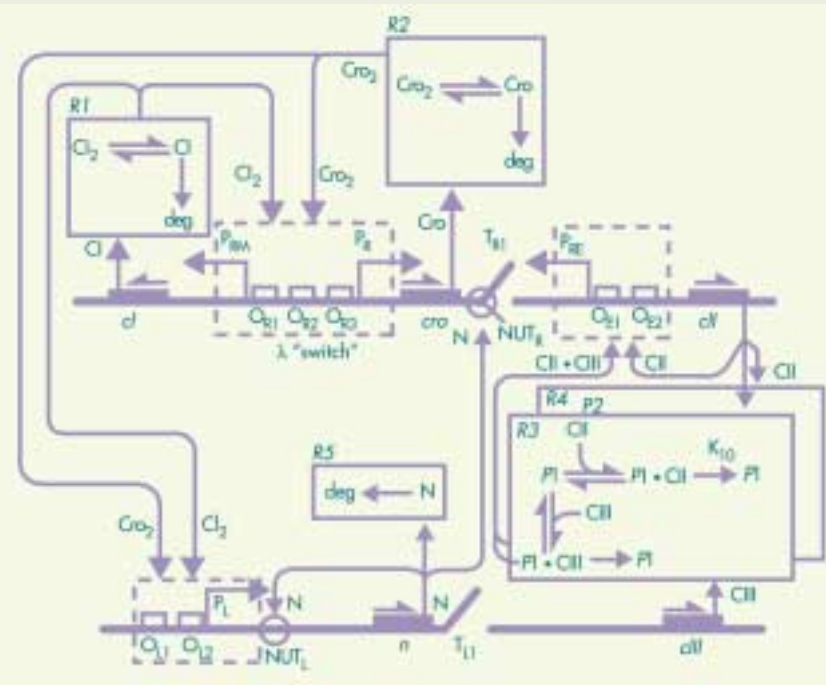
Damit die gewonnenen Daten für systembiologische Forschung genutzt werden können, muss eine Ablage in geeigneten **Datenbanken** sowie der Zugang zu diesen Datenbanken organisiert werden. Im Zuge der Genomsequenzierungsaktivitäten wurden in den letzten Jahren zahlreiche Datenbanken entwickelt, die sowohl Genomsequenzen als auch

Für die Datengewinnung sind Standards erforderlich, die sich sowohl auf die eingesetzte Methodik als auch auf die gewünschte Qualität der Daten erstrecken.



Aminosäuresequenzen von Proteinen enthalten. Für die Systembiologie sind jedoch vor allem auch neuere Datenbankgenerationen von Bedeutung, die beispielsweise Wechselwirkungen zwischen Proteinen oder zwischen Proteinen und DNA, Stoffwechselwege oder Informationen zur Genexpression enthalten. Insbesondere quantitative Daten werden die Entwicklung weiterer Datenbankformate erfordern. Auch bei der Datenablage wird die Standardisierung eine zentrale Rolle spielen. Sowohl für die Art und Weise als auch für den Umfang der Datenerfassung sind verbindliche Regeln erforderlich.

Übersichtlich: Die Daten des Humangenoms im Internet



Kinetisches Modell eines "Schaltkreises" des Lambda-Phagen

Modellierung

Ein Modell in den Biowissenschaften versucht, die aus experimentellen Beobachtungen gewonnenen Informationen über die Struktur und Funktion eines bestimmten biologischen Funktionselementes in abstrakter Weise darzustellen. Das Funktionselement kann dabei sehr unterschiedliche Komplexitätsstufen einnehmen und von einfachen Enzymreaktionen über bestimmte Abschnitte eines Stoffwechselweges, Signaltransduktionsketten, Zellteilung, komplexere Gewebe- oder Organfunktionen bis zu ganzen Organismen reichen. Oft werden in einem biologischen Modell die postulierten Zusammenhänge in einfacher Form grafisch dargestellt.

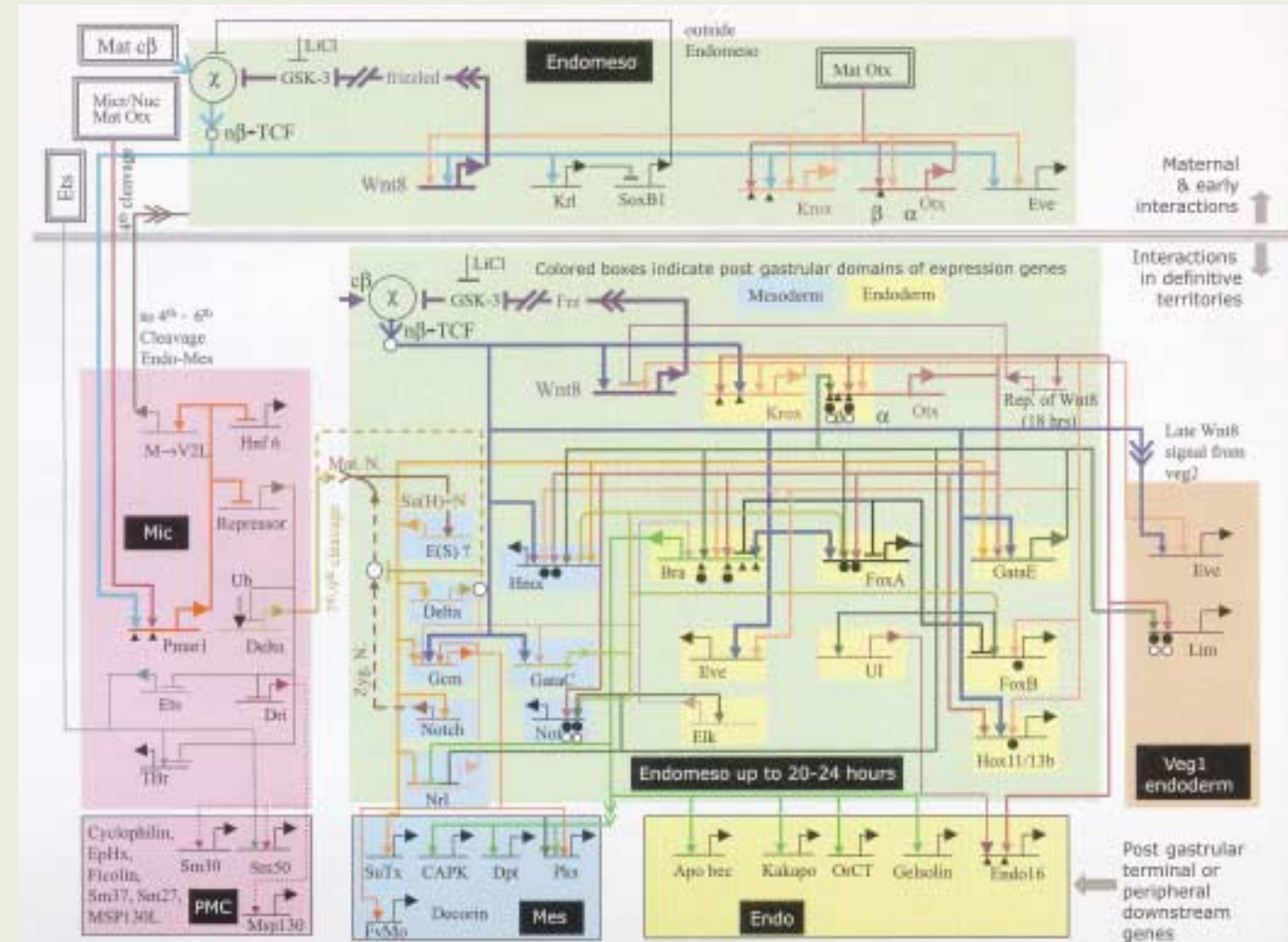
Ein Modell übt drei wichtige Funktionen aus. Erstens ist es ein Hilfsmittel zum besseren Verständnis der untersuchten biologischen Phänomene. Zweitens erlaubt es das gezielte Design von Experimenten, indem sich bestimmte Eigenschaften des im Modell repräsentierten Funktionssystems vorhersagen lassen, die dann experimentell überprüft werden können. Drittens fasst ein biologisches Modell den jeweiligen Erkenntnisstand in einer Form zusammen, die leicht kommunizierbar ist. Ein Modell stellt somit eine

Möglichkeit für die Kodifizierung biologischen Wissens dar und ist daher eine wichtige Voraussetzung für die Kommunikation des Wissensfortschritts.

Die Systembiologie zielt darauf ab, alle Komponenten und alle Wechselwirkungen eines bestimmten Funktionssystems in ihrer Dynamik zu erfassen. Systembiologie ist daher mit einer Datenfülle und Komplexität konfrontiert, die mit einfachen grafischen Repräsentationen und ohne Hilfsmittel nicht mehr modelliert werden kann. Eine **computergestützte Modellierung** ist in der Systembiologie unabdingbar. Dabei dienen Computer dazu, die verfügbaren Daten zu speichern, zu systematisieren und zusammenzufassen. Weiterhin sollten automatische Werkzeuge („tools“) bereitgestellt werden, die die Daten zu Netzwerkmodellen zusammenfügen, Simulationen erlauben und somit das Netzwerkverhalten vorhersagen. In den Ingenieurwissenschaften und in der Physik sind derartige Computermodelle weit verbreitet. In die Biowissenschaften finden sie dagegen erst seit wenigen Jahren Einzug. Bekannte Beispiele sind die so genannten E-Cell- und Virtual-Cell-Projekte, die versuchen, alle molekularen Interaktionen in einer Zelle als integrierten Computerprozess zu modellieren.

Computermodelle

Computermodelle für biologische Systeme können in zwei Gruppen eingeteilt werden: chemische kinetische Modelle und diskrete Schaltkreismodelle. **Chemische kinetische Modelle** versuchen, die Zellprozesse als ein System chemischer Gleichungen darzustellen. Dabei bestimmen die Konzentrationen der betrachteten Moleküle und ihre Wechselwirkungen in chemischen Reaktionen den jeweiligen Systemzustand. Die chemischen Reaktionen können mathematisch durch Differenzialgleichungen repräsentiert werden, bei denen die Konzentrationsänderungen der Ausgangs und der Endprodukte entsprechend der Geschwindigkeitskonstanten der jeweiligen Reaktionen erfasst werden. Normalerweise ist ein derartiges System von Differenzialgleichungen so komplex, dass es



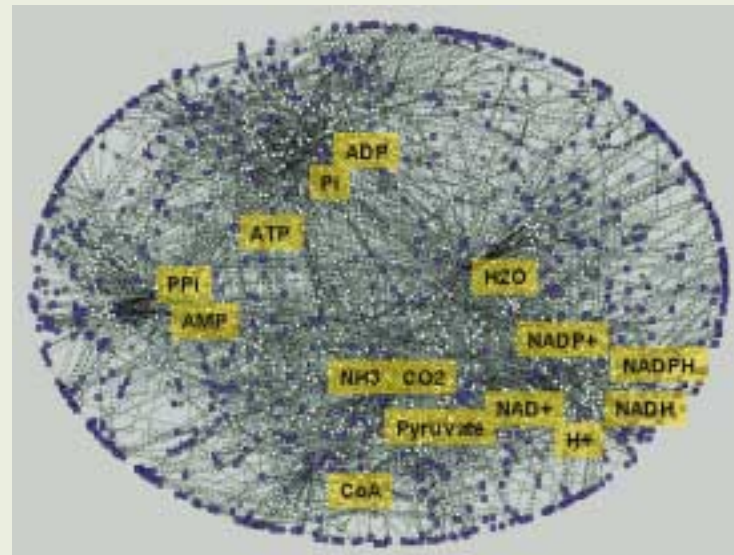
Genregulations-Netzwerk von Seeigelzellen

nicht explizit gelöst werden kann. Allerdings ist es möglich, für einen gegebenen Ausgangszustand des Netzwerkes die Konzentrationen der einzelnen molekularen Bestandteile zu bestimmen und so Schritt für Schritt verschiedene Systemzustände zu modellieren.

Nicht alle biologischen Prozesse verhalten sich deterministisch, vielmehr muss eine Reihe zentraler biologischer Vorgänge wie zum Beispiel die Transkription oder die Translation eher als zufällige Ereignisse modelliert werden. Für derartige Modellierungen werden statt Differenzialgleichungssystemen eher stochastische Modellierungskonzepte verfolgt.

Bei der zweiten grundsätzlichen Modellierungsstrategie werden Prozesse nicht kontinuierlich dynamisch modelliert, sondern diskrete Ereignisse als Schaltkreise im Modell abgebildet. Die Repräsentation des Modells bildet ein **Netzwerk**, das aus Knoten und gerichteten Beziehungen zwischen den Knoten besteht. Dabei stehen die Knoten für die Menge oder Konzentration eines bestimmten Moleküls, während die Beziehungen zwischen den Knoten den Effekt des Zustandes eines bestimmten Knotens auf die Nachbarknoten beschreiben. Für jeden Knoten ist eine Funktion erforderlich, die beschreibt wie alle auf den betrachteten Knoten einwirkenden Einflüsse den Zustand des Knotens bestimmen. Vereinfacht geht man dabei davon aus, dass die Knoten jeweils einen von zwei mög-

Die Repräsentation des Schaltkreis-Modells bildet ein Netzwerk, das aus Knoten und gerichteten Beziehungen zwischen den Knoten besteht.



Vorhersage aller für die Hefe erwarteten metabolischen Reaktionen.

Ein computergestütztes Modell einer biologischen Funktionseinheit ist nicht das Endprodukt der Systembiologie, sondern vielmehr ein Mittel für den ganzheitlichen systembiologischen Forschungsansatz.

lichen Zuständen einnehmen können. Beispiele hierfür sind das Vorhandensein oder die Abwesenheit eines bestimmten Moleküls oder das An- oder Abschalten eines Gens. Zu Beginn der Modellierung sind alle Zustände der Knoten vorgegeben. Die folgenden Zustände können direkt aus den jeweiligen Knotenfunktionen berechnet werden. Über eine Reihe diskreter Zeitabschnitte entwickelt sich so der Zustand des gesamten Netzwerkes und der jeweils nächste Zustand kann aus dem aktuellen Zustand abgeleitet werden. Diskrete Netzwerkmodelle stellen eine starke Vereinfachung der realen Situation dar. Insbesondere ist die Annahme, dass sich alle Knotenzustände simultan ändern, wirklichkeitsfern, ebenso können reale biologische Systeme oft mehr als zwei mögliche Zustände einnehmen.

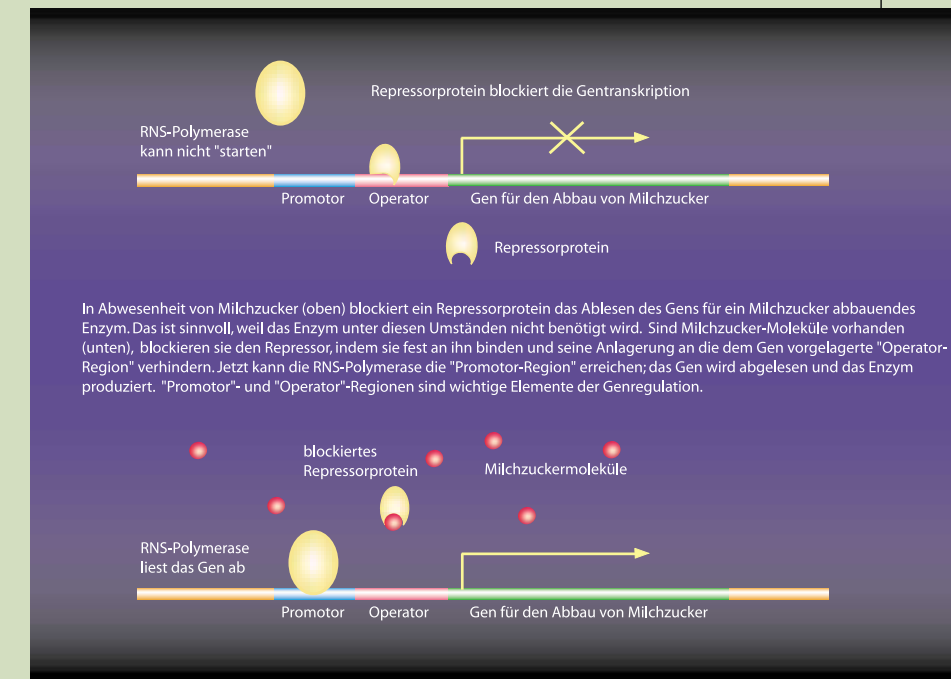
Neben der Auswahl der Modellierungsstrategie stellt die Festlegung des Detaillierungsgrades der Modellierung eine wesentliche Herausforderung dar. Beispielsweise muss entschieden werden, welche Gene betrachtet werden sollen, welche Proteine einzubeziehen sind, welche anderen Moleküle Berücksichtigung finden und welche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Komponenten in die Modellierung einfließen sollen. Im Falle der Genregulation ist zum Beispiel zu beachten, dass Regulation nicht nur auf der Stufe der

Transkription, sondern auch durch posttranskriptionale Mechanismen wie alternatives Splicing oder Translationskontrolle erreicht werden kann. Ebenso ist die Regulation durch Proteinmodifikationen zu berücksichtigen. Neben diesen unterschiedlichen Komplexitätsebenen spielt auch die räumliche Kompartimentierung der biologischen Vorgänge in der Zelle eine zentrale Rolle beim Modellierungsansatz. Grundsätzlich ist es natürlich wünschenswert, ein möglichst umfassendes Modell zu entwickeln, aus pragmatischen Gründen sind jedoch Begrenzungen unter anderem bei den genannten Parametern erforderlich. Hierzu werden zunächst diejenigen Eigenschaften identifiziert, die ein Modell beschreiben beziehungsweise simulieren soll und anschließend alle Komponenten, die diese Eigenschaften voraussichtlich beeinflussen, einbezogen. Eine weitere Randbedingung ist, dass die Anzahl der Modellparameter kompatibel zur Menge und Qualität der verfügbaren experimentellen Daten sein sollte.

Ein computergestütztes Modell einer biologischen Funktionseinheit ist nicht das Endprodukt der Systembiologie, sondern vielmehr ein Mittel für den ganzheitlichen systembiologischen Forschungsansatz. Dieser ist durch eine enge Interaktion zwischen *in silico*-Modellierung und Simulation und *in vitro*- oder *in vivo*-Experimenten charakterisiert. Ziel des systembiologischen Ansatzes ist es, letztlich ein Modell zu entwickeln, das die reale Situation möglichst vollständig und richtig repräsentiert (siehe Beispiele im Kasten).

DER SYSTEMBIOLOGISCHE FORSCHUNGSANSATZ

Der Galaktosestoffwechselweg in Hefe ist ein klassisches Beispiel eines regulatorischen Schalters, in dem Enzyme, die für den Transport und den Katabolismus der Galaktose benötigt werden, nur dann exprimiert werden, wenn Galaktose im Medium vorhanden ist und andere Zuckermoleküle wie zum Beispiel Glukose fehlen. Die für den Stoffwechselweg notwendigen Gene, Genprodukte und metabolischen Substrate sind inzwischen bekannt. Ebenso die Interaktionen zwischen den einzelnen Komponenten, die zur Aktivierung oder Hemmung dieses Stoffwechselweges führen. Es konnte ein computergestütztes Modell entwickelt und dessen Validität mit systematischen Systemstörungsexperimenten überprüft werden (Ideker *et al.* 2001b). Dabei wurden die Genexpression und Proteinmengen parallel mit Microarrays und Proteomics-Ansätzen quantifiziert und Datenbanken mit bekannten physikalischen Interaktionen analysiert. So konnten fast 1.000 verschiedene mRNA-Moleküle identifiziert werden, die auf 20 systematische Systemstörungsexperimente dieses Stoffwechselweges reagieren. Hieraus konnte gezeigt werden, dass rund 15 von 289 identifizierten Proteinen posttranskriptional reguliert werden. Durch



Teil des Galaktosestoffwechsels: Regulation des Milchzuckerabbaus



Beispiel Signaltransduktion (Schoeberl *et al.* 2002)

weitere Verfeinerung des Modells gelang es, eine Fülle bisheriger Beobachtungen zu erklären und eine Reihe unerwarteter zusätzlicher Erkenntnisse über die Regulation des Galaktoseabbaus zu gewinnen. Einen zentralen Signaltransduktionsweg bei Säugetieren repräsentiert die Aktivierung der MAP-Kinase Kaskade durch den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF). EGF bindet an einen extrazellulären Rezeptor, der dann ein ganzes Netzwerk unterschiedlicher Proteine aktiviert und/oder intrazellulären Verlagerungen induziert. Kürzlich gelang es, dieses aus 94 Einzelkomponenten bestehende komplexe Netzwerk in einem Computermodell zu simulieren. Nahezu 100 Differenzialgleichungen und eine ähnliche Zahl an Parametern wurden für die Modellierung genutzt. Eine Reihe physiologischer Reaktionen konnte mit Hilfe des Modells vorhergesagt werden, die eng mit den entsprechenden experimentellen Daten übereinstimmen. Beispielsweise wurde aus dieser systembiologischen Analyse geschlossen, dass die Anfangsgeschwindigkeit der Rezeptoraktivierung die physiologische Reaktion der Signalkette bestimmt.

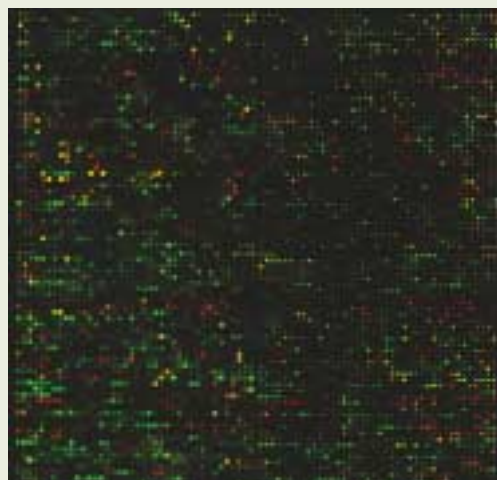


Voraussetzungen für die Systembiologie

Der ganzheitliche Ansatz der Systembiologie erfordert das Zusammenwirken verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen.

Der ganzheitliche Ansatz der Systembiologie erfordert unabdingbar das **Zusammenwirken verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen**. Ganz generell ist eine enge Wechselwirkung zwischen der experimentellen Datengewinnung und der theoriebasierten computergestützten Modellbildung und Simulation erforderlich. Im Zentrum der Systembiologie stehen mathematische Modelle biologischer Funktionseinheiten, die aber nur entwickelt und angewendet werden können, wenn die Disziplinen Biologie, Mathematik, Informatik und Systemwissenschaften interdisziplinär zusammenarbeiten.

Die Biologie stellt zum einen die Untersuchungsobjekte bereit und liefert erste Modellvorstellungen über strukturelle und funktionale Zusammenhänge. Sie stellt Me-

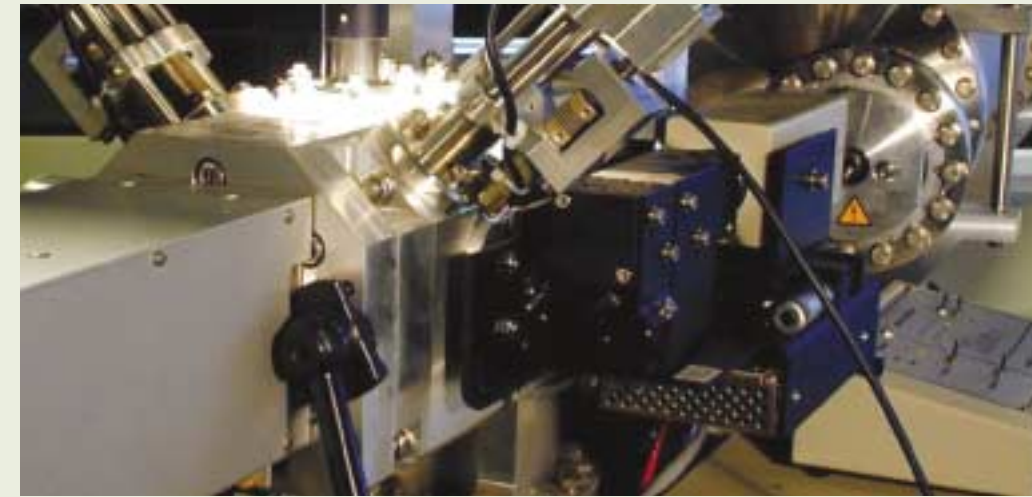


DNA-Chips haben die molekulargenetische Forschung revolutioniert.

thoden wie zum Beispiel gentechnische Veränderungen bereit, die wertvolle Hilfsmittel bei der Untersuchung dieser Systeme zur Verifizierung von Modellen darstellen. Schließlich liefert sie die quantitative Analytik, die für die Datengewinnung von zentraler Bedeutung ist. Der Beitrag der Systemwissenschaften beginnt mit der Bereitstellung des Modellierungskonzeptes, das zum Beispiel dazu eingesetzt werden kann, die Stabilität eines Systems zu untersuchen, Regulationsprinzipien aufzudecken und die Steuerbarkeit des Systems zu analysieren beziehungsweise zu beeinflussen. Die Informatik und Mathematik schließlich steuern die erforderlichen Modellierungswerkzeuge bei. Sie integrieren die verschiedensten biologischen Daten, speichern sie in Datenbanken und stellen sie den Modellen zur Verfügung. Eine weitere zentrale Aufgabe ist die Entwicklung benutzerfreundlicher Software, die sowohl von Biologen als auch Systemwissenschaftlern bedient und verstanden werden kann. Schließlich müssen die komplexen Zusammenhänge und Simulationsergebnisse in verständlicher Weise visualisiert werden.

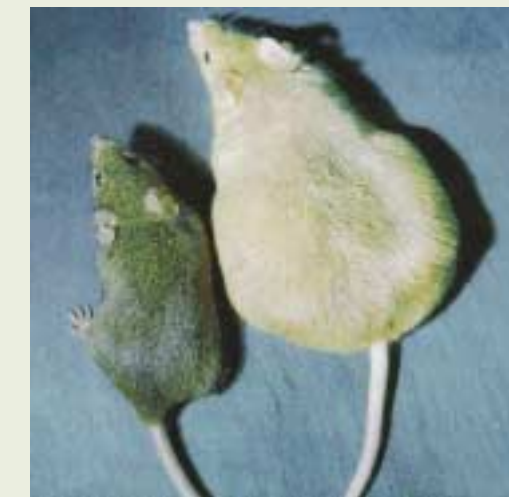
Der systembiologische Forschungsansatz benötigt geeignete **Methoden** erstens für die Charakterisierung des betrachteten biologischen Funktionssystems, zweitens für die systematische Modifikation des Systems und drittens für die Systemmodellierung. Methoden für die Systemcharakterisierung sollen es erlauben, Systemkomponenten quantitativ im Hochdurchsatz mit möglichst hoher Genauigkeit zu erfassen. Sowohl Einzelmolekülmessungen als auch die Messung molekularer Interaktionen sind hierzu erforderlich. Weiterhin sollte die Systemcharakterisierung möglichst schnell und in „real time“ erfolgen. Schließlich sind in bestimmten Fällen auch nicht-invasive Methoden erforderlich, um das Gesamtsystem intakt zu erhalten.

Das benötigte Methodenspektrum sollte alle Komplexitätsstufen des betrachteten Funktionssystems abdecken. Somit sind Methoden auf der Ebene des Genoms, des Transkriptoms, des Proteoms, des Metaboloms und schließlich des Physioms erforderlich. Auf der Genomebene wurden im Zuge der weltweiten



Genomsequenzierungsaktivitäten hocheffiziente Sequenzierungsmethoden entwickelt. Für Transkriptomanalysen bieten sich verschiedene Varianten von DNA-Arrays an. Die Herausforderungen der Proteomanalyse bestehen darin, Proteine zu identifizieren und Informationen über ihre Menge, ihre „Prozessierung“, mögliche chemische Modifikationen, Interaktionen mit anderen Molekülen, ihre intrazelluläre Kompartimentierung und Struktur, sowie über Synthese und Abbauraten zu gewinnen. Die gewaltige Bandbreite der in lebenden Organismen vorkommenden Proteinmengen, die von einem Molekül pro Zelle bis zu über eine Million Moleküle reichen kann, verdeutlicht die methodischen Herausforderungen in diesem Bereich. Weiterhin müssen quantitative Methoden zur Hochdurchsatzmessung von zellulären Metaboliten entwickelt werden.

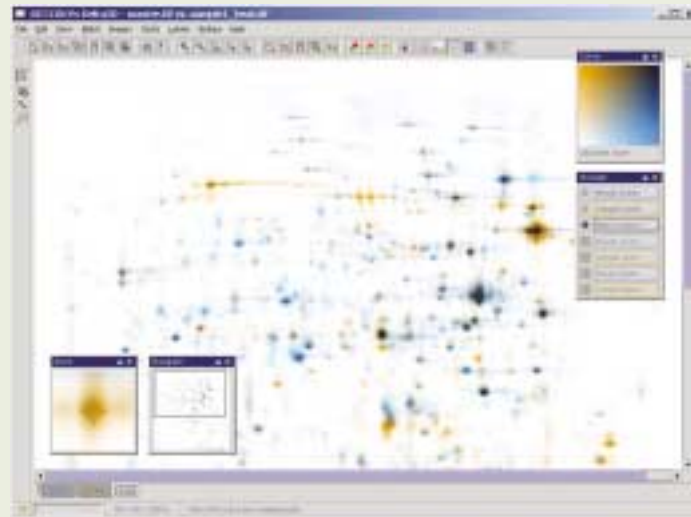
Für die **systematische Systemstörung** bieten sich genetische Methoden an. Prinzipiell können dabei bestimmte Gene entfernt, hinzugefügt oder verändert werden. So kann Funktionsverlust, Funktionsergänzung oder Funktionsänderung induziert werden. Die Genetik stellt ein breites Methodenspektrum für diese Zwecke bereit. Mutationen können spontan auftreten oder durch Strahlung induziert werden. Die Erzeugung transgener Organismen bietet vielfältige Potenziale, ebenso das Gene Targeting oder Gene Trapping oder auch chemisch induzierte Mutagenese. Für die Systembiologie wird es erforderlich sein, diese und andere Methoden



weiterentwickeln, um schnelle und effiziente Mutagenese zu ermöglichen.

Herausforderungen für die Informatik und Mathematik liegen zum einen in der Entwicklung robuster Algorithmen für quantitative Analysen. Hierzu zählen beispielsweise Methoden für die multidimensionale Bildverarbeitung, für die Parameterschätzung, statistische Methoden für die Modellevaluierung und die Behandlung komplexer Daten. Zum Zweiten müssen mathematische Modelle und Simulationen entwickelt werden. Schließlich besteht eine wesentliche Aufgabe der Informationstechnik in der Datenorganisation. Insbesondere sind standardisierte Prozesse und Methoden für die Datengewinnung, die Datenanalyse, die Datenablage, den Datenzugang sowie die Modellierung notwendig.

Transgene Organismen eignen sich zur systematischen Untersuchung der Auswirkungen genetischer Defekte und damit von Genfunktionen.



Zwei Proteome im 2D-Gelvergleich

Nutzen der Systembiologie

Es ist heute schon offensichtlich, dass sowohl die Grundlagenforschung als auch die Anwendung biologischer Erkenntnisse in der Medizin oder der Pflanzenzüchtung wesentlich von Systembiologie profitieren werden. Die folgende exemplarische Auswahl mag dies verdeutlichen:

1. Forschung in den Biowissenschaften

Die Verwendung mathematischer Modelle für biologische Funktionseinheiten wird es erleichtern, die in der Literatur sowie in verschiedenen Datenbanken gesammelten Informationen zu einer bestimmten biologischen Funktionseinheit in strukturierter, integrierter, das Verständnis fördernder und unmittelbar nutzbarer Form verfügbar zu halten. Ebenso können solche Modelle in der Lehre nutzbringend eingesetzt werden, um komplexe Sachverhalte anschaulich zu vermitteln.

Auch bei der Durchführung biologischer Experimente kann ein modellbasierter Ansatz genutzt werden. Mathematische Modellierungen können das reale Experiment nicht ersetzen; sie können jedoch dazu beitragen, Experimente besser zu planen und Ressourcen bei der Durchführung von Experimenten rationaler und gezielter einzusetzen. So ist es beispielsweise nur unter großem Aufwand möglich, eine Vielzahl unterschiedlicher Mutanten herzustellen und unter verschieden-

sten Bedingungen zu testen. Daher wird man sich notgedrungen auf eine Auswahl aller möglichen Kombinationen beschränken müssen. Mit Hilfe mathematischer Modelle können die experimentell nicht getesteten Kombinationen simuliert bzw. auf einer rationaleren Basis diejenigen Kombinationen ausgewählt werden, die für den experimentellen Test der jeweiligen Hypothese am signifikantesten erscheinen. Der Modellansatz ermöglicht somit eine Priorisierung der durchzuführenden Experimente, was letztlich zu Zeit- und Ressourceneinsparung führen kann.

Mathematische Modelle können dazu eingesetzt werden, experimentell überprüfbare Hypothesen zu entwickeln. Auch das Durchspielen verschiedener, im Prinzip möglicher



Optionen mit dem mathematischen Modell und der Vergleich mit realen Messwerten trägt zur Überprüfung und Weiterentwicklung von Hypothesen bei.

Grundsätzlich ist Systembiologie ein neues Konzept, das die konzeptionelle Weiterentwicklung der Biologie hin zu einer prädiktiven, quantitativen, auf ein ganzheitliches Verständnis biologischer Systeme hin ausgerichteten theoriebasierten Wissenschaft umfasst. Systembiologie bringt somit Strukturen und Leitpfade in die ungeheure Datenflut, der sich die Biowissenschaften durch die Hochdurchsatzforschung der letzten Jahre ausgesetzt sehen

2. Medizinische Anwendungen

Computergestützte Modelle können bei der Wirkstoffentdeckung dazu beitragen, für bestimmte Stoffwechselwege oder Signaltransduktionsketten diejenigen Ziel-Proteine („Targets“) zu identifizieren, deren Hemmung einen möglichst großen therapeutischen Effekt verspricht. Mit dieser Information lassen sich spezifische Inhibitoren gegen diese



Proteine als potenzielle neue Therapeutika entwickeln. Besonders vielversprechend ist ein derartiger modellbasierter Wirkstoffentdeckungsansatz, wenn nicht ein einzelnes Molekül als Wirkort identifiziert werden kann, sondern der therapeutische Effekt durch das Verhalten eines Netzwerkes unterschiedlicher Zielmoleküle bestimmt wird. Die Modellierung des Netzwerkverhaltens erlaubt die Identifizierung von Angriffspunkten für eine therapeutische Intervention und darauf basierend die Entwicklung geeigneter Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen. Die Modellierung ermöglicht schließlich auch die quantitative Untersuchung der Auswirkungen unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen auf das therapeutische Ergebnis.

Neben der Wirkstoffentdeckung kann die Systembiologie auch wesentliche Beiträge für den Prozess der Wirkstoffentwicklung und hier speziell für die Durchführung pharmakologischer und toxikologischer Tests leisten. So könnte ein geeignetes Zellmodell dazu genutzt werden, umfangreiche toxikologische Testreihen zu simulieren, und damit die Zahl

anfallender Tierexperimente zu reduzieren. Schließlich ist auch vorstellbar, dass ein systembiologischer Ansatz bei der Auswahl der optimalen Therapiestrategie genutzt wird. Beispielsweise könnten mit Hilfe eines computergestützten Modells der Zellregulation diejenigen Gene oder Proteine in einem individuellen Tumor identifiziert werden, deren Hemmung am ehesten eine Eindämmung der Tumorpheriferation verspricht.

3. Pflanzenzüchtung

Der systembiologische Ansatz bietet prinzipiell auch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der Pflanzenzüchtung. Eine der wesentlichen züchterischen Herausforderungen ist die Identifizierung derjenigen genetischen Marker, die gewünschte Leistungsmerkmale der Pflanze beeinflussen. Ein mathematisches Modell, das die interessierenden pflanzlichen Merkmale und ihre Abhängigkeit von den molekularen Komponenten und Wechselwirkungen des betrachteten pflanzlichen Systems beschreibt, kann die Identifizierung der für die Züchtung relevanten genetischen Parameter wesentlich erleichtern. ■



Mit Hilfe eines computergestützten Modells der Zellregulation können diejenigen Gene oder Proteine in einem individuellen Tumor identifiziert werden, deren Hemmung am ehesten eine Eindämmung der Tumorpheriferation verspricht.



3. Internationale Aktivitäten in der Systembiologie

Die Modellierung biologischer Systeme rückte mit dem Siegeszug der Computertechnik und den Erfolgen der Hochdurchsatzverfahren immer mehr in den Bereich des Realisierbaren. In den großen Industrieländern entstanden daher in den letzten Jahren einzelne Forschungsprojekte und einige Forschungsinitiativen zur Systembiologie.

Erste vereinzelte Ansätze für eine Systembiologie stammen schon aus den 60er-Jahren, als die Idee der Übertragung systemtheoretischer Konzepte auf die Biologie propagiert wurde. Aber erst im jetzt angebrochenen Zeitalter der modernen Biowissenschaften wird die Systembiologie auf internationaler Ebene als ein viel versprechendes neues Forschungsfeld erkannt. In Japan, in Kanada und den USA sowie in einigen europäischen Ländern etablieren sich Forschungsgruppen in der Systembiologie. Teilweise wurden auch schon erste öffentliche Förderinitiativen lanciert. Dem deutschen Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“ kommt dabei zumindest in Europa eine Pionierrolle zu. In keinem anderen europäischen Land gibt es bisher eine vergleichbare Förderinitiative mit ähnlich ambitionierten Zielstellungen.

Als ein wichtiges Forum für die Systembiologie hat sich die *International Conference on Systems Biology (ICSB)* etabliert. Die erste ICSB fand im Herbst des Jahres 2000 in Tokio statt und wurde von rund 250 Wissenschaftlern besucht. Für die zweite ICSB-Konferenz in Pasadena im November 2001 konnten aus Kapazitätsgründen nur 350 Teilnehmer zugelassen werden. Das Interesse an einer Teilnahme war erheblich größer. Dies verdeutlicht eindrucksvoll die wachsende internationale Bedeutung der Systembiologie. 2004

wird die jährliche Weltkonferenz in Heidelberg stattfinden.

Systembiologie in anderen europäischen Ländern

In **Belgien** befassen sich an der *Université Libre du Bruxelles* mehrere Arbeitsgruppen mit systembiologischen Fragestellungen. Beispielsweise wird eine objektorientierte modulare Datenbank, die metabolische Pfade, Protein-Protein-Interaktionen, regulatorische Informationen und Signalleitungsdetails verknüpft, entwickelt. Andere Arbeiten konzentrieren sich auf die Modellierung von Genregulationsvorgängen.

Die komplexen Beziehungen zwischen Gensequenzinformationen und der Struktur und Funktion von Makromolekülen stehen im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten des *Centre for Biological Sequence Analyses* an der *Technical University of Denmark* in Kopenhagen. Hier werden auch neue computergestützte Methoden für die Klassifikation, Vorhersage und den Vergleich von biologischen Netzwerken entwickelt. Dabei konzentriert man sich auf so genannte adaptive, datengetriebene bioinformatische Methoden, bei denen lernende Strukturen eine wesentliche Rolle spielen. Das Zentrum wird von der *Danish National Research Foundation* finanziert.

Als ein wichtiges Forum für die Systembiologie hat sich die International Conference on Systems Biology (ICSB) etabliert.



Heidelberg ist Gastgeberin der ICSB2004

Das japanische Council of Science and Technology Policy hat für den Fünfjahresforschungsplan 2001 bis 2005 die Systembiologie als eines der vorrangigen Themen identifiziert.

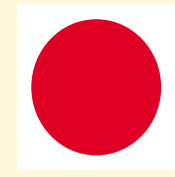
In **Frankreich** gibt es seit kurzem die *In silico Cell Simulation Initiative*, die sich zum Ziel gesetzt hat, bioinformatische Methoden für die Modellierung von Signaltransduktions- und Regulationsnetzwerken in der Zelle zu entwickeln. Die „SiliCell“-Initiative wird gemeinsam von mehreren *CNRS-Labors in Montpellier* und *Villejuis* getragen.

Die Analyse und Modellierung metabolischer Netzwerke ist einer der Schwerpunkte der systembiologischen Forschung in den **Niederlanden**. Neben dem *Silicon Cell Project* am *Biozentrum Amsterdam* werden an der Fakultät *Information Technology and Systems* der Technischen Universität Delft bioinformatische Arbeiten im Zusammenhang mit der Analyse genetischer Netzwerke durchgeführt. Mehrere Arbeitsgruppen in **Schweden** orientieren sich derzeit stärker in Richtung Systembiologie. In der Abteilung *Complex Systems im Department of Theoretical Physics* an der *Lund-Universität* werden beispielsweise Modelle für regulatorische genetische und metabolische Netzwerke entwickelt. Weitere wichtige Akteure sind am *Department Cell and Molecular Biology der Uppsala University im Microbial and Tumour Biology Centre des Karolinska-Instituts, Stockholm*, am *Stockholm Bioinformatics Centre* sowie am *Intelligent Systems Laboratory* des schwedischen *Institute for Computer Science* angesiedelt. Systembiologische Forschung wird in Schweden u. a. durch das *Swedish Research Council* und die *Swedish Foundation for Strategic Research* gefördert. Die Ausrichtung der dritten *International Conference on Systems Biology* im Dezember 2002 in Stockholm verdeutlicht das wachsende Interesse an der Systembiologie in diesem Land und wird diesem Forschungsfeld sicherlich weiteren Auftrieb geben.

In **Großbritannien** werden mathematische Modelle für die Systembiologie u. a. am *Control Systems Centre der UMIST* in Manchester entwickelt. An der *Cambridge University* befasst sich eine Arbeitsgruppe mit der Computersimulation von biochemischen Schaltkreisen, die der bakteriellen Chemotaxis zu Grunde liegen. An der *University of Hertfordshire* hat sich die *Biocomputation*

Group auf die Entwicklung von bioinformatischen Methoden für die Modellierung und Analyse molekularer Prozesse spezialisiert und in diesem Zusammenhang in Kooperation mit amerikanischen Forschern u. a. eine *Systems Biology Workbench* entwickelt.

Systembiologie in Japan



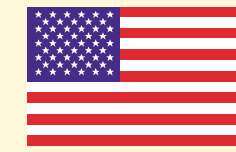
Die umfassendste Initiative zur Systembiologie in **Japan** stellt das seit 1998 bestehende *ERATO Kitano Symbiotic Systems Project* dar, das am *Sony Computer Science Laboratory* durchgeführt wird und mit einer weiteren Arbeitsgruppe am *Caltech in Pasadena, Kalifornien*, zusammenarbeitet. In verschiedenen Organismen werden genetische, zelluläre und metabolische Mechanismen analysiert und mit Hilfe von Computermodellen simuliert. Dies soll zu einem Gesamtverständnis der betrachteten biologischen Systeme führen. Die zweite systembiologisch orientierte Arbeitsgruppe in Japan ist am *Institute for Advanced Biosciences* an der *Keio University* angesiedelt. Hier wurde im Jahr 1996 das E-Cell-Projekt gestartet, das letztlich darauf abzielt, eine gesamte Zelle in einem Computermodell zu repräsentieren. Auch in Japan dürfte die Bedeutung der Systembiologie in den kommenden Jahren zunehmen. So hat beispielsweise das *Council of Science and Technology Policy* für den Fünfjahresforschungsplan 2001 bis 2005 die Systembiologie als eines der vorrangigen Themen identifiziert.

Systembiologie in Kanada und USA



In **Kanada** werden systembiologische Arbeiten u. a. in den beiden Kompetenznetzwerken *Canadian Protein Engineering Network (PENCE)* und *Mathematics of Information Technology and Complex Systems (MITACS)* durchgeführt. Im PENCE sind mehr als 20 Institute über ganz Kanada zusammengefasst, die verschiedene Aspekte des Protein Engineering bearbeiten. Dabei werden

auch bioinformatische Werkzeuge zur Aufklärung von Proteinfunktionen und Proteinnetzwerken eingesetzt. MITACS ist ein bundesgefördertes Kompetenznetzwerk, das seit 1998 existiert und auf der Zusammenarbeit zwischen drei Mathematikinsti- tuten basiert. Projekte befassen sich u. a. auch mit der mathematischen Modellierung biologischer Phänomene.



In den **USA** sind mehrere Forschungseinrichtungen schon seit einigen Jahren in Forschungsfeldern aktiv, die für einen systembiologischen Ansatz relevant sind. Die für die Systembiologie erforderliche interdisziplinäre Integration und ganzheitliche Vorgehensweise wurde bisher allerdings erst an wenigen Einrichtungen realisiert. Hierzu zählen das Netzwerk *Alliance for Cellular Signaling (AfCS)*, *Dallas*, das *Institute for Systems Biology, Seattle*, und das *Molecular Sciences Institute, Berkeley*. Die *Alliance for Cellular Signaling* wurde im September 2000 gegründet und ist organisatorisch ein Zusammenschluss von 7 Forschungslabors aus den USA und Großbritannien. Sie wird von einem Lenkungsgremium unter der Leitung des Nobelpreisträgers Alfred

Gilman geführt. Die AfCS erhält öffentliche Mittel des *National Institute of General Medical Sciences (NIGMS)* des *National Cancer Institute (NCI)* und des *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)* von insgesamt ca. 5 Millionen US\$ pro Jahr. Mehrere Pharmaunternehmen und zahlreiche Biotechnologieunternehmen steuern zusätzlich rund 7 Millionen US\$ pro Jahr bei. Die AfCS hat sich zum Ziel gesetzt, das Zusammenspiel von zellulären Signalwegen quantitativ korrekt aufzuschlüsseln und zu erklären, wie die Signale in Abhängigkeit von den jeweiligen Randbedingungen korrekt erkannt werden können. Diese Fragen werden an zwei Säugerzellsystemen – Herzmuskelzellen und B-Lymphozyten – untersucht.

Das *Molecular Sciences Institute* wurde seit 1996 von Nobelpreisträger Sidney Brenner in Berkeley aufgebaut und hat sich zum Ziel gesetzt, eine prädiktive Biologie zu entwickeln, die auf einem Systemverständnis biologischer Prozesse basiert. Hierzu werden neue Methoden für die Gewinnung und Analyse biologischer Informationen sowie die computer-gestützte Modellierung entwickelt.

In den USA sind mehrere Forschungseinrichtungen schon seit einigen Jahren in Forschungsfeldern aktiv, die für einen systembiologischen Ansatz relevant sind.



**Nobelpreisträger
Al Gilman ist der Motor
der Alliance for Cellular
Signaling (AfCS).**

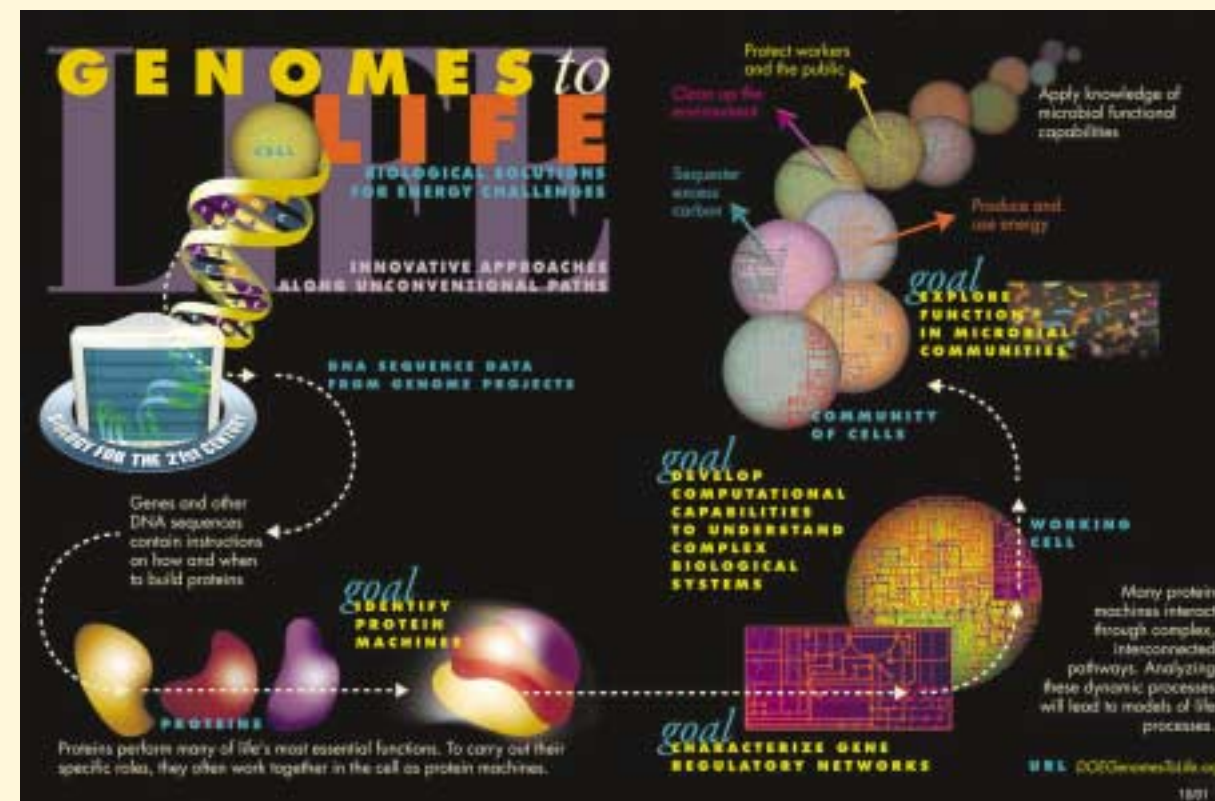


Anfang des Jahres 2000 gründete einer der Pioniere der automatischen Gensequenzierung, Leroy Hood, gemeinsam mit Ruedi Aebersold und Alan Aderem das *Institute for Systems Biology* in *Seattle*. An diesem Institut verfolgen inzwischen über 150 Mitarbeiter einen ganzheitlichen systembiologischen Ansatz, der letztlich dazu genutzt werden soll, Krankheitsverläufe aufzuklären und neue Therapien zu entwickeln. Dabei konzentriert sich das Institut auf Krebs, Herz-Kreislauf- und Autoimmunerkrankungen.

An zahlreichen weiteren Forschungseinrichtungen in den USA werden Teilaspekte der Systembiologie bearbeitet. So befasst sich das *Department of Bioengineering* an der *University of California* in *San Diego* mit der Analyse und Modellierung genetischer Schaltkreise. Am *Caltech* in *Pasadena* werden in Zusammenarbeit mit dem Japanischen Kitano-Projekt mathematische Modellierungstools entwickelt. Eine Arbeitsgruppe am *MIT* in

Boston untersucht mit einem systembiologischen Ansatz die Signaltransduktion in Säugerzellen. Der *Center for Biomedical Imaging Technology* an der *University of Connecticut* hat mit dem Programm „Virtual Cell“ ein Softwarepaket für die Modellierung zellulärer Systeme entwickelt. Das „M-Cell-Projekt“ ist eine Supercomputersimulation der Synapse zwischen Nervenzellen und Muskelzellen, die am *Pittsburgh Super Computing Center* zusammen mit dem *Salk Institute* in *San Diego* entwickelt wurde. Schließlich wurde im März 2002 an der *Harvard University* in *Boston* mit dem *Bauer Center for Genomics Research* ein interdisziplinäres Forschungszentrum eröffnet, das auch systembiologische Ansätze verfolgen wird.

Die *International E. coli Alliance (IECA)* will ein Computer-Modell des Bakteriums *E. coli* erarbeiten und erhält dafür 100 Mio. US\$ über zehn Jahre.



Am Caltech in Pasadena werden in Zusammenarbeit mit dem japanischen Kitano-Projekt mathematische Modellierungstools entwickelt.

Neben diesen und weiteren Forschungseinrichtungen entstand in den letzten Jahren in den USA auch eine Reihe von Biotechnologie-Unternehmen, die sich auf systembiologische Aspekte konzentrieren. Hierzu zählen beispielsweise *Physiome Sciences* in *Princeton*, *Genomatica* in *San Diego*, *Tissue Informatics* in *Pittsburg*, *Entelos* in *Menlo Park* oder *Integrated Genomics* in *Chicago*.

Systembiologische Forschung in den USA wird zusätzlich zur Förderung durch das NIGMS, das NCI und das NIAID seit kurzem auch durch das *Department of Energy (DOE)* gefördert. Das DOE hat zwei komplementäre Programme mit systembiologischen Zielsetzungen aufgelegt. Das „Microbial Cell Project“ (MCP) hat sich das Ziel gesetzt, die Funktion und Regulation aller Gene sowie die Proteinnetzwerke einzelner Mikroorganismen zu verstehen. Bisher werden Projekte mit einem

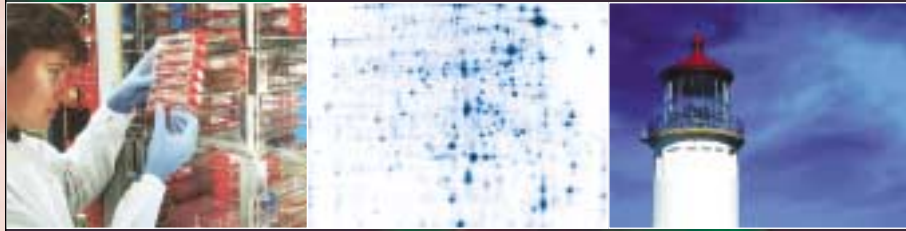
Gesamtvolumen von 15 Millionen US\$ gefördert.

Das *Genomes to Life Programm (GTL)* wurde im Jahr 1999 initiiert und wird im Jahr 2002 mit der Förderung erster Projekte beginnen. Es ist über einen Zeitraum von 10 Jahren angelegt und verfügt über ein Jahresbudget von rund 22 Millionen US\$. GTL soll zum Verständnis der Zusammensetzung und Funktion derjenigen biochemischen Netzwerke und Pfade beitragen, die den essenziellen Lebensprozessen zu Grunde liegen. Hierzu werden vier Teilziele verfolgt:

- ▶ Identifizierung und Charakterisierung von molekularen Maschinen,
- ▶ Analyse von Genregulationsnetzwerken,
- ▶ Charakterisierung molekularer Faktoren und Mechanismen komplexer mikrobieller Gemeinschaften in ihrer natürlichen Umgebung,
- ▶ Entwicklung informationstechnischer Methoden und Fähigkeiten, die zum Verständnis komplexer biologischer Systeme und zur Vorhersage des Systemverhaltens erforderlich sind.

Strategisch nutzt GTL die im Bereich des DOE vorhandene Infrastruktur, d. h. insbesondere die Hochdurchsatz-Sequenzierungskapazitäten, die Supercomputereinrichtungen, Synchrotron- und Neutronenstrahlenquellen, Ressourcen des Humangenom-Projektes sowie Kompetenzen der DOE-Nanotechnologie-Initiative. ■

Die International E. coli Alliance (IECA) will ein Computer-Modell des Bakteriums E. coli erarbeiten und erhält dafür 100 Mio. US\$ über zehn Jahre.



4. Das Förderkonzept Systeme des Lebens – Systembiologie

Von der Idee zum hochdotierten Förderprogramm oder wie man Wissenschaftler unterschiedlichster Disziplinen für ein großes Ziel – das *in silico*-Modell einer menschlichen Zelle – zusammenbringt.

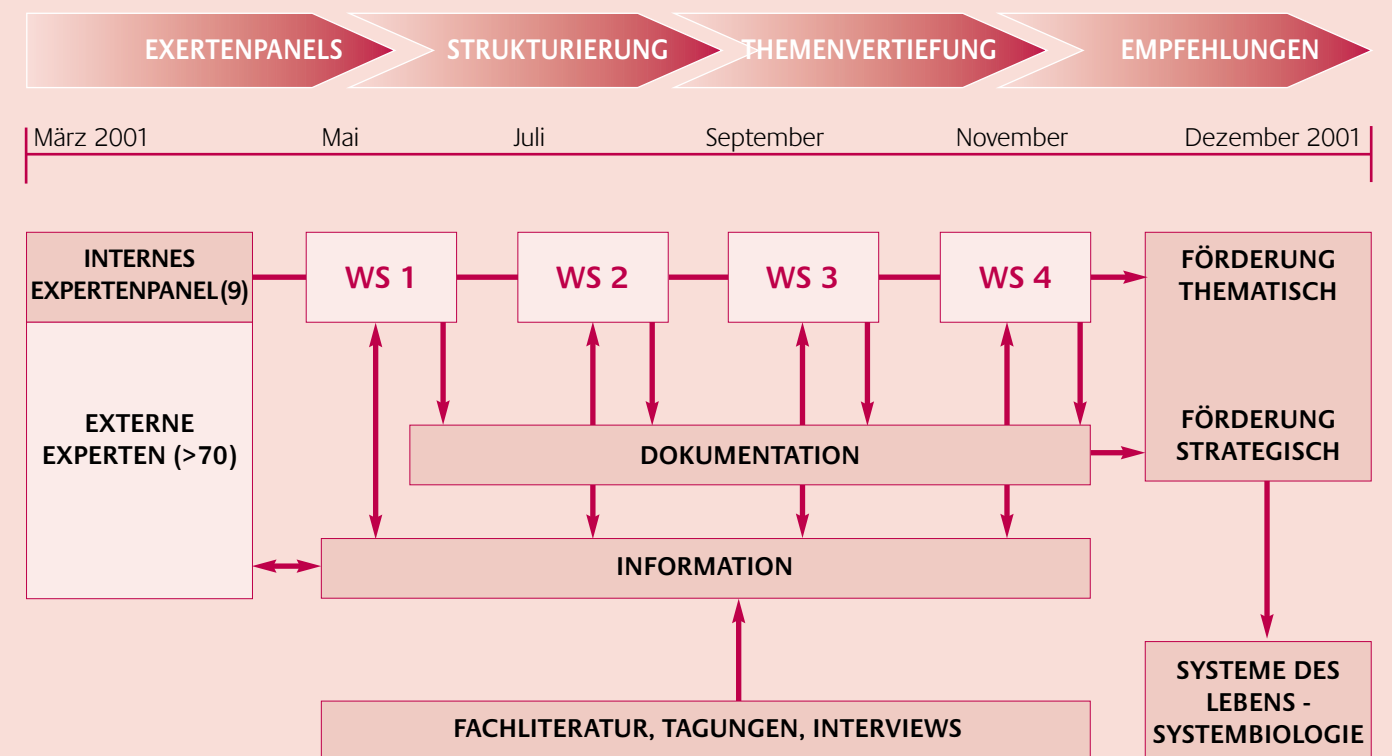
Ein neuer Förderschwerpunkt entsteht

Anfang des Jahres 2001 initiierte das Referat Biologische Forschung und Technologien des BMBF unter dem Arbeitstitel „BioFora21“ einen Zukunftsprozess mit dem Ziel, neue Förderstrategien für die künftigen Erfordernisse der modernen Biowissenschaften zu entwickeln. Die Ausgangsfrage lautete: Kann ein fachübergreifendes Förderkonzept erarbeitet werden, das innovativ, attraktiv, mittelfristig (d. h. innerhalb von 5 bis 10 Jahren) umsetzbar ist, internationalen Standards entspricht und die laufenden Förderprogramme des BMBF in den Biowissenschaften ergänzt? Mit dieser ambitionierten Fragestellung setzte sich BioFora21 im Zeitraum März 2001 bis November 2001 unter Moderation des Fraunhofer-Instituts für Systemtechnik und Innovationsforschung auseinander. Das Kernelement von BioFora21 bildete ein neunköpfiges Panel renommierter Fachleute aus wissenschaftlichen Einrichtungen und der Industrie, das in vier zweitägigen Workshops das neue Förderkonzept ausarbeitete.

Die interne Expertengruppe wurde durch das Fachwissen von über 70 weiteren Wissenschaftlern aus öffentlichen Forschungseinrichtungen und der Industrie unterstützt. Dieses externe Expertenpanel brachte seine Einschätzung über persönliche Interviews und schriftliche Stellungnahmen in den Prozess ein und war über eine Intranetplattform in den BioFora21-Kommunikationsfluss eingebunden. Als weitere Informationsquellen wurden internationale Tagungen, die relevante Fachliteratur sowie internationale Förderaktivitäten ausgewertet. Um die industriellen Interessen adäquat berücksichtigen zu können, wurden mehr als 350 deutsche Biotechnologie-Unternehmen schriftlich um ihre Einschätzungen gebeten. Ebenso wurden Hinweise von Unternehmen der pharmazeutischen Industrie einbezogen. Internationale Aktivitäten wurden nicht nur anhand schriftlicher Dokumente bewertet, sondern auch auf der Grundlage von Interviews mit führenden Experten aus den USA und verschiedenen europäischen Ländern. Ebenso wurden die Ergebnisse des wichtigsten internationalen Forums der Systembiologie – der „Second International

Die Ausgangsfrage lautete: Kann ein fachübergreifendes Förderkonzept erarbeitet werden, das innovativ, attraktiv, mittelfristig (d. h. innerhalb von 5 bis 10 Jahren) umsetzbar ist, internationalen Standards entspricht und die laufenden Förderprogramme des BMBF in den Biowissenschaften ergänzt?

DER BIOFORA21-PROZESS



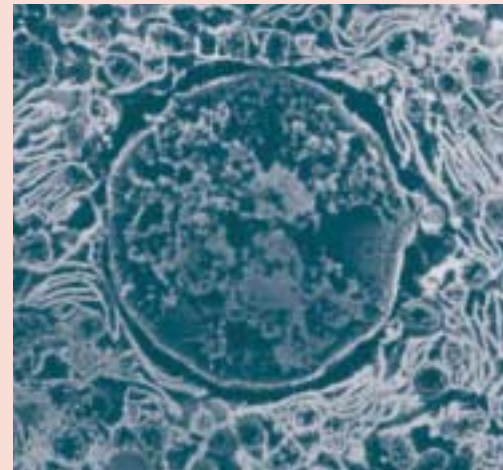
links: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von Hepatozyten (Leberzellen).

Conference on Systems Biology (ICSB 2001)“, die im November 2001 in Pasadena stattfand, in die Ausarbeitung einbezogen. Als Ergebnis von BioFora21 veröffentlichte das BMBF das neue Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“ am 13. Dezember 2001.

Systeme des Lebens – Systembiologie

Für das Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“ stellt das BMBF über fünf Jahre bis zu 50 Mio. EUR zur Verfügung.

Das Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“ stellt einen neuartigen Förderansatz dar, der das Ziel hat, die Systembiologie in Deutschland zu etablieren und ihr Potenzial für künftige Forschung und Entwicklung in Wissenschaft und Industrie zu erschließen. Hierzu soll ein interdisziplinäres Kompetenznetzwerk aufgebaut werden, das die Biowissenschaften mit den System- und Ingenieurwissenschaften, der Informatik und Mathematik zu einer Systembiologie verbindet. Um eine mittel- und langfristige Fokussierung des Kompetenznetzwerkes zu gewährleisten, sollen sich die einzelnen Forschungsaktivitäten im Rahmen von Verbundprojekten (aufgerufen sind dabei



„Systeme des Lebens - Systembiologie“ wird sich auf den Hepatozyten fokussieren

Wissenschaft und Industrie) auf das Modellsystem Hepatozyt fokussieren. Dieser Zelltyp wurde auf Grund seiner zentralen Funktion im Organismus höherer Lebewesen und der damit verbundenen hohen medizinischen Bedeutung ausgewählt. Hierzu zählen die zahlreichen essenziellen Stoffwechselprozesse der Leber, der Abbau von Arzneimitteln und toxischen Substanzen, metabolische Anpassungen, Stofftransport und -verarbeitung sowie Differenzierung und Regenerationsfähigkeit. Mit dem Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“ ist auch die Erwartung verbunden, dass künftig Methoden der quantitativen Biologie in allen Disziplinen der Biowissenschaften stärker genutzt werden.

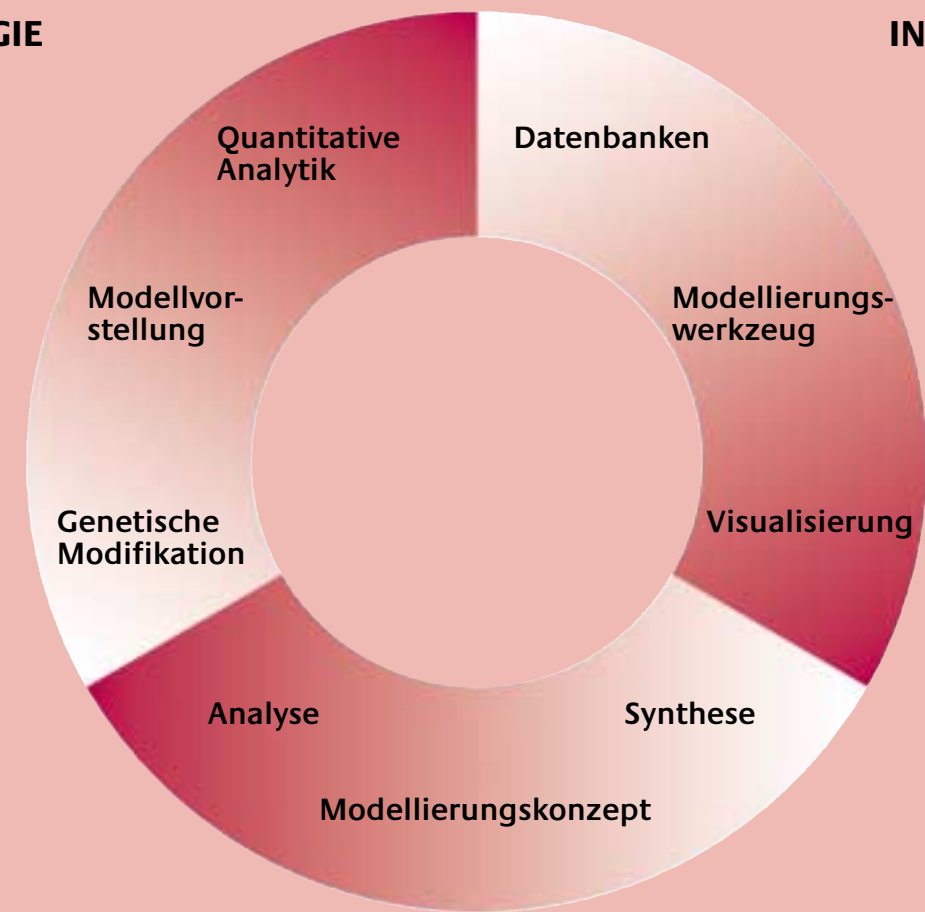
Dem Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“ wird das im nebenstehenden Kasten zusammengefasste Verständnis der Systembiologie zu Grunde gelegt.

Das Kompetenznetzwerk „Systeme des Lebens – Systembiologie“ ist in drei thematische **Module** gegliedert. Im *Modul 1 – Methodenentwicklung* – sollen die Werkzeuge und Methoden für die Gewinnung quantitativer Daten für die Systemanalyse entwickelt werden. Besonders wichtig ist hierbei, dass experimentelle Bearbeitung und mathematische und computergestützte Modellierung von Anfang an Hand in Hand erfolgen. Ein weiterer zentraler Aspekt ist die Etablierung von

SYSTEMBIOLOGIE

BIOLOGIE

INFORMATIK



SYSTEMWISSENSCHAFTEN

Während der vergangenen 30 Jahre war für die Biologie ein qualitativer und beschreibender, auf das molekulare Detail ausgerichteter Ansatz charakteristisch. Um jedoch komplexe Systemeigenschaften wie optimale Regelung, Adaptation und Gedächtnis verstehen zu können, müssen sowohl die Komponenten des Systems, als auch ihre Interaktionen betrachtet werden.

Die Systembiologie vertritt diese ganzheitliche Sichtweise. Sie zielt darauf ab, biologische Prozesse auf der Systemebene zu untersuchen, indem die komplexen Netzwerke, die die komplexe Funktionalität hervorbringen, analysiert werden. Diese Aufgabe erfordert die Entwicklung in Richtung einer quantitativen Biologie. Nur mittels einer quantitativen Beschreibung der Systembestandteile und ihrer Interaktionen kann das beobachtbare Verhalten verstanden werden.

Um dieses Ziel zu erreichen ist darüber hinaus ein theoriebasierter Zugang zu der – intuitiv nicht mehr verstehbaren – Komplexität notwendig. Die mathematische Modellierung spielt deshalb in der Systembiologie eine zentrale Rolle. Die Anstrengungen in Richtung eines quantitativen Verständnisses von Biologie auf der Systemebene basieren dementsprechend auf einem interdisziplinären Ansatz, der Konzepte aus der Biologie, der Informatik und den Systemwissenschaften kombiniert.

Das Ziel der Systembiologie ist es, schließlich virtuelle Repräsentationen von Zellen und ganzen Organismen zu entwickeln. Diese Repräsentationen sollten Computereperimente in Analogie zu Experimenten mit realen biologischen Systemen ermöglichen. Auf diese Weise kann der Weg für eine prädiktive Biologie geebnet werden, die zum Beispiel das Verständnis und die Behandlung von menschlichen Krankheiten fördert.

Struktur des BMBF-Kompetenznetzwerks „Systeme des Lebens - Systembiologie“





Auftaktveranstaltung zum Förderschwerpunkt "Systeme des Lebens - Systembiologie"

Standardbedingungen. Schließlich müssen die im Rahmen des Kompetenznetzwerkes gewonnenen Daten frei zugänglich bleiben.

In **Modul 2 – Modellierung** – sollen die für die Systembiologie benötigten Algorithmen und Computermodelle entwickelt werden. Hierzu zählt auch die Etablierung eines zentralen Servicebereichs, der u. a. die Aufgabe der standardisierten Datenablage und -zugänglichkeit übernehmen muss.

In **Modul 3 – Zellbiologie** – sollen schließlich die im Kompetenznetzwerk bearbeiteten biologischen Systeme etabliert werden. Ein Schwerpunkt hierbei ist die Entwicklung geeigneter Zelllinien, die mittelfristig die Fokussierung auf das Hepatozytensystem ermöglichen.

Eine der großen Herausforderungen und gleichzeitig einer der wesentlichen Erfolgsfaktoren des Förderkonzeptes ist die Integration verschiedener fachlicher Expertisen in die einzelnen Verbundprojekte. Traditionell sind die vorhandenen Forschungsstrukturen überwiegend disziplinär geprägt, Interdisziplinarität zu praktizieren erfordert besondere Anstrengungen. Ein zweiter zentraler Erfolgsfaktor ist die enge Interaktion zwischen stan-

dardisierter Datengewinnung und computer-gestützter Modellierung. Um diesen Herausforderungen zu begegnen und mittel- und langfristig eine zielorientierte und effiziente Umsetzung des Förderkonzeptes zu erreichen, wurde eine besondere **organisatorische Struktur** gewählt. Die Arbeiten des Kompetenznetzwerkes werden durch ein international besetztes Lenkungsgremium gesteuert, das durch einen Projektkoordinator unterstützt wird, der vor allem auch den Informationsaustausch zwischen den geförderten Arbeitsgruppen sicherstellen soll. Projektanträge für das Förderkonzept werden durch ein internationales Gutachtergremium bewertet.

Komplementarität zu weiteren BMBF-Forschungsaktivitäten

Der Förderschwerpunkt „Systeme des Lebens – Systembiologie“ ergänzt bereits existierende BMBF-Forschungsaktivitäten des Rahmen-



programms Biotechnologie und des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung.

Das im Jahr 1996 als gemeinsame Initiative des BMBF, der DFG und der Wirtschaft gestartete deutsche Humangenomprojekt ist inzwischen in seine zweite Phase (1999 bis 2002) eingetreten und hat sich dabei stärker in Richtung auf eine funktionelle Genomanalyse orientiert. Im Mittelpunkt steht die Funktionsanalyse medizinisch relevanter Schlüsselgene des Menschen und der für ihr Verständnis notwendigen Gene von Modellorganismen. Durch weitere Bündelung, Vernetzung und den Ausbau der leistungsfähigsten Partner aus Wissenschaft, Klinik und Wirtschaft wird das nationale Genomforschungsnetz (NGFN) aufgebaut. Dabei arbeiten fünf Kernbereichsinstitute intensiv mit fünf krankheitsorientierten Genomnetzen zusammen. Zusätzlich sind die beiden Plattformtechnologien Bioinformatik und Proteomforschung in das Netzwerk integriert. Die für die funktionelle Genomana-

lyse entwickelte Methodik – zum Beispiel Hochdurchsatztechnologien für die Funktionsanalyse – sowie die hier gewonnenen Erkenntnisse über die Funktion genetischer und physiologischer Netzwerke bilden wichtige Grundlagen für die Systembiologie. Weitere Kompetenznetzwerke in der Genomforschung entstehen auch im Rahmen der Forschungsinitiative GenoMik, die sich auf Mikroorganismen konzentriert, und im Pflanzengenomprojekt GABI (Genomanalyse im Biologischen System Pflanze).

Die Technik- und Methodenentwicklung für die Genom- und Proteomforschung wird durch den Förderschwerpunkt "Neue effiziente Verfahren für die funktionelle Proteomanalyse" ergänzt und weiterentwickelt. Die hier gewonnenen methodischen Ergebnisse können unmittelbar in die im Rahmen der Systembiologie durchzuführenden Analysen von Proteinnetzwerken einfließen. Dies gilt ebenso für den an der Schnittstelle zwischen Physik, Biologie, Chemie und Ingenieurwissenschaften angesiedelten Schwerpunkt Nanobiotechnologie, in dem u.a. völlig neue Messtechniken für die Biowissenschaften entwickelt werden. Schließlich trägt die "Ausbildungs- und Technologieinitiative Bioinformatik" dazu bei, dass das informationswissenschaftliche Know-how für die Systembiologie in Deutschland weiter ausgebaut wird.

Das Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“ wird zudem wichtige methodische Grundlagen für die Erforschung und Entwicklung neuer Ansätze bei der Prävention und Behandlung von Erkrankungen des Menschen legen. Somit ergänzt der Forschungsansatz auch Aktivitäten im Rahmen des Gesundheitsforschungsprogramms des BMBF.

Die Förderaktivität „Systeme des Lebens – Systembiologie“ will schließlich auch dazu beitragen, die Systembiologie europaweit stärker in den Mittelpunkt der modernen biowissenschaftlichen Forschung zu rücken. Dabei bietet sich der interdisziplinäre systembiologische Ansatz geradezu für die Schaffung europäischer Forschungsnetzwerke an. ■

International Conference on Systems Biology		www.icsb2002.org/
Systeme des Lebens - Systembiologie	Deutschland	www.systembiologie.de
Genomes to Life (DOE)	USA	http://doegenomestolive.org/
Microbial Cell Project (DOE)	USA	http://microbialcellproject.org/
Complex Biological Systems Initiatives (NIGMS)	USA	www.nigms.nih.gov/funding/complex_systems.html
Service de Conformation des Macromolécules Biologiques et de Bioinformatique, Brussels	Belgien	www.ucmb.ulb.ac.be/SCMBB/
Center for Biological Sequence Analysis, Kopenhagen	Dänemark	www.cbs.dtu.dk/
MPI Magdeburg	Deutschland	www.mpi-magdeburg.mpg.de
Intelligent Bioinformatics Systems, Heidelberg	Deutschland	www.dkfz-heidelberg.de/ibios/
Theoretical Biophysics, Humboldt University Berlin	Deutschland	www.biologie.hu-berlin.de/~theorybp/
SiliCell-Initiative, Montpellier	Frankreich	http://ibph.pharma.univmontp1.fr/ibphwebsite/team/pepi3.htm
Control Systems Centre, Manchester	Großbritannien	www.csc.umist.ac.uk/people/wolkenhauer.htm
Cambridge University	Großbritannien	www.zoo.cam.ac.uk/zoostaff/bray.htm
Biocomputing Group Hertfordshire University	Großbritannien	http://strc.herts.ac.uk/bio/
Kitano Symbiotic Systems Project	Japan	www.symbio.jst.go.jp/topicE.html
Canadian Protein Engineering Network	Kanada	www.pence.ca/pence/english/index.html
Mathematics of Information Technology and Complex Systems	Kanada	www.mitacs.math.ca/?section=overview
Delft Systems Biology Centre	Niederlande	www-ict.its.tudelft
The Amsterdam Silicon Cell Programme	Niederlande	www.bio.vu.nl/hwconf/Silicon/
Complex Systems Division, Lund	Schweden	www.thep.lu.se/complex/
Department of Cell & Molecular Biology, Uppsala	Schweden	www.icm.uu.se/
The Molecular Science Institute, Berkeley	USA	www.molsci.org/welcome.shtml
Institute for Systems Biology, Seattle	USA	www.systemsbiology.org/
Alliance for Cellular Signaling	USA	www.cellularsignaling.org/
Cell Systems Initiative, Seattle	USA	http://csi.washington.edu/about/
C. elegans, DKFZ		http://mbi.dkfz-heidelberg.de/mbi/TR/TR64/diplom.Buch.html
A-Cell		www.fujixerox.co.jp/crc/cng/A-Cell/
E-Cell project at Keio University		www.e-cell.org/
GENESIS		www.genesis-sim.org/GENESIS/
M-Cell		www.mcell.cnl.salk.edu/
Modelling Tools		http://mmtsb.scripps.edu/
Molecular Simulation Virtual Lab		http://polymer.bu.edu/vmdl/
Silicon Cell ready to use		www.jjj.bio.vu.nl/
The Harvey Project		http://HarveyProject.science.wayne.edu/development/
The yeast silicon cell		www.bio.vu.nl/hwconf/FP6/ysic/ysicab.html
Virtual Cell (Plant)		www.life.uiuc.edu/plantbio/cell/
Virtual Cell Portal		http://nrcam.uchc.edu/servlets/VCellPortal

DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid), Erbsubstanz aller Organismen (mit Ausnahmen einiger Viren), besteht aus linear verknüpften Nukleotiden, deren Abfolge die Erbinformation bildet.
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor, stimuliert das Zellwachstum hauptsächlich epidermaler Zellen.
Gene Targeting	experimentelle Methode, mit der ein Gen spezifisch ausgeschaltet bzw. gezielt verändert wird.
Gene Trapping	experimentelle Methode zur direkten Identifizierung von Genfunktionen, beruht auf dem Einbau eines Markers in die DNA, der die Aktivität des gesuchten Gens anzeigt.
Genom	Summe der Erbanlagen eines Organismus.
Genomics	Ansätze zur Analyse des gesamten Genoms eines Organismus.
HTS	High Throughput Screening, Hochdurchsatzmethoden für die Gen- und Proteinforschung.
in silico	im Computer.
in vitro	im Reagenzglas.
in vivo	im Lebewesen.
MAP-Kinasen	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen, bei Pflanzen und Tieren vorkommende Enzyme, die an der Übertragung von Signalen von Wachstumsfaktoren von der Zelloberfläche zum Zellkern beteiligt sind.
mRNA	messenger-RNA, enthält die Information zur Synthese von Proteinen.
Proteomics	Analyse der Expression, Funktion und Wechselwirkungen aller Proteine eines Organismus.
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid), entsteht durch Transkription der DNA.
Transkriptomics	Analyse aller in einem Organismus aktiven Gene.

Gavin, A.-C. et.al. (2002):

Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. In: Nature 405, S. 141-147

Hattori, M. et.al. (2000):

The DNA sequence of human chromosome 21. In: Nature 405, S. 311-319

Ideker, T.; Galitski, T.; Hood, L. (2001a):

A new approach to decoding life: Systems Biology. In: Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2

Ideker, T.; Thorsson, V.; Ranish, J. A. et al. (2001b):

Integrated genomics and proteomic analyses of a systematically perturbed metabolic network. In: Science 292, S. 929-934

International Human Genome Consortium (2001):

Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409, S. 860-921

Kitano, H. (2000):

Perspective on Systems Biology. In: New generation Computing 18, S. 199-216

Palsson, B. (2000):

The challenges of in silico biology. In: Nature Biotechnology 18, S. 1147-1150

Schoeberl, B., Eichler-Jonsson, C., Gilles, E. D., Müller, G. (2002):

Computational modeling of the dynamics of the MAP kinase cascade activated by surface and internalized EGF receptor. In: Nature Biotechnology 20, S. 370-375

Tomita, M. (2001):

Whole-cell simulation: a grand challenge of the 21st century. In: Trends in Biotechnology 19, Nr. 6, S. 205-210

Venter, G. et.al. (2001):

The sequence of the human genome. In: Science 291, S. 1304-1451



Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlbewerbern oder Wahlhelfern während eines Wahlkampfes zum Zwecke der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie für Wahlen zum Europäischen Parlament. Missbräuchlich ist insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung.

Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und in welcher Anzahl diese Schrift dem Empfänger zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Bundesregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte.